



universität
wien

MAGISTERARBEIT

Titel der Magisterarbeit

Epigenetik, körperliche Aktivität und Skelettmuskulatur
-
ein systematischer Review

Verfasserin

Gerda Katschinka, Bakk. rer. nat.

Angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat)

Wien, im Dezember 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt : A 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt: Sportwissenschaften

Betreuerin: Ass.-Prof. Dipl.- Ing. Dr. Barbara Wessner

*„The major problem, I think, is chromatin [...]
You can inherit something beyond the DNA sequence.
That's where the real excitement of genetics is now.“*

James D. Watson, 2003

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines gesamten Studiums wie auch während der Verfassung der Magisterarbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin, Ass.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Barbara Wessner, die mir die Auseinandersetzung mit einem meinen Interessen entsprechenden Themenbereich ermöglichte. Sie gab den Anstoß zum Thema für diese Magisterarbeit und unterstützte mich während der Erstellung der Arbeit sowohl bei inhaltlichen als auch bei methodischen Fragen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Magisterarbeit befasst sich mit der Erstellung einer Übersicht über den aktuellen Forschungsstand in der Epigenetik in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität und in einem weiteren Schwerpunkt mit epigenetischen Mechanismen in der adulten Skelettmuskulatur. Die Epigenetik ist ein junges Forschungsfeld und eröffnet der Sportwissenschaft neue Aspekte in der Untersuchung des Einflusses körperlicher Aktivität auf den Organismus auf molekularer Ebene. Zur Darstellung bekannter Mechanismen und Funktionsweisen der Epigenetik im Sport und in der Skelettmuskulatur wurde ein systematischer Review über die bestehende Literatur erstellt.

Die Datenbank PubMed wurde für die Erstellung des systematischen Reviews mit Hilfe von Schlagwörtern nach für die Fragestellung relevanten Studien durchsucht. Die Suche ergab 21 Humanstudien und 21 Tierstudien, welche alle Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden dabei nur Studien in die Analyse miteinbezogen, welche die epigenetischen Mechanismen im engeren Sinn untersuchten. Zu diesen zählen die DNA-Methylierung, Histonmodifikationen wie Acetylierung, Phosphorylierung und Methylierung der Aminosäurereste der Histonschwänze und das Chromatin-Remodeling.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Hinblick auf den behandelten Kontext, in welchem die epigenetischen Modifikationen untersucht wurden. Die Zusammenhänge von epigenetischen Mechanismen und dem Silencing oder der Aktivierung der Genexpression wurden in den Abschnitten zu körperlicher Aktivität in Hinblick auf neurale Prozesse in Hippocampus und Cortex, die Pathologie Krebs, das Immunsystem und in der Skelettmuskulatur beschrieben. Speziell in der Skelettmuskulatur wurden epigenetische Mechanismen in der neuromuskulären Funktion, im Alterungsprozess, in der Skelettmuskelregeneration, im Metabolismus und in der Pathologie Diabetes mellitus beobachtet.

Dabei können teilweise eindeutige Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und Veränderungen der epigenetischen Mechanismen gezeigt werden, teilweise sind Tendenzen erkennbar und teilweise können keine klaren Muster zwischen körperlicher Aktivität und Ausprägungen epigenetischer Modifikationen gefunden werden. Der direkte Vergleich der einzelnen Studienergebnisse ist aufgrund der Abhängigkeit epigenetischer Mechanismen von Zelltyp, Entwicklungsstadium, Alter, Geschlecht und weiteren Parametern nur sehr begrenzt möglich.

Weitere Untersuchungen zur Abklärung der Wirkungsmechanismen körperlicher Aktivität auf epigenetische Modifikationen und der Auswirkungen epigenetischer Modifikationen auf die sportliche Leistungsfähigkeit sind erforderlich.

Abstract

This master thesis aims to establish an overview of the current state of research in epigenetics associated with physical activity and furthermore of epigenetic mechanisms in the adult skeletal muscle. Epigenetics is an emerging field of research in sports science and provides new aspects in the investigation of the influence of physical activity on the organism at a molecular level. To describe up-to-date knowledge on mechanisms and functions of epigenetics in sports and in skeletal muscle, a systematic review of the existing literature on this topic has been established.

A PubMed database search was conducted using keywords in reference to the research question in order to create a systematic review taking all eligible studies into account. The search yielded 21 studies in humans and 21 animal studies which fulfilled all inclusion criteria. The studies that examined the epigenetic mechanisms in a narrower sense were included in the analysis. These refer to DNA methylation, histone modifications such as acetylation, phosphorylation and methylation of the amino acid residues at the histone tails and chromatin remodeling.

The results were presented considering the context in which the epigenetic modifications were examined. Associations of epigenetic mechanisms of silencing or activation of gene expression considering physical activity were analyzed in neural processes in the hippocampus and cortex, in the pathology of cancer, in the immune system and in different processes in skeletal muscle. Additionally epigenetic mechanisms specifically occurring in skeletal muscles were associated with the neuromuscular function, aging, regeneration, metabolism and the pathology of diabetes mellitus.

The results partially link physical activity and changes in epigenetic mechanisms or show tendencies of associations or cannot depict any clear pattern between physical activity and characteristics of epigenetic modifications. The comparison between the individual study results appears difficult and somehow limited due to the dependence of epigenetic mechanisms on cell type, developmental stage, age, gender and other parameters.

Further studies are required to determine precise effects of physical activity on epigenetic modifications and the effects of epigenetic modifications on exercise performance.

Abkürzungsverzeichnis

ac	Acetylierung
AChR	Acetylcholinrezeptor
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ASC	apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain
ATP	Adenosintriphosphat
BDNF	brain derived neurotrophic factor
Bp	Basenpaar
BMP2	bone morphogenetic protein 2
CACNA2D3	calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 3
CaMK	Calcium/calmodulin-abhängige Proteinkinase
cAMP	zyklisches AMP (cyclic AMP)
CDX2	caudal type homeobox transcription factor 2
ChIP	Chromatin-Immunpräzipitation
CIMP	CpG Insel Methylator Phänotyp
COX	Cytochrom C Oxidase
CpG	Cytosin-Phosphat-Guanin
CPT1b	Carnitin-Palmitoyltransferase 1b
CREB	cAMP response element binding protein
DNA	Desoxyribonucleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DNMT	DNA Methyltransferase
ERK	extrazelluläre signalregulierte Kinase
GEF	Glut4 Enhancer Factor
Glut4	Glucosetransporter 4
GTP	Guanosintriphosphat
HAT	Histonacetyltransferase
HDAC	Histondeacetylase
HDM	Histondemethylase
HKMT	Histon-Lysin-Methyltransferase
HP1	Heterochromatin Protein 1
HRMT	Histon-Arginin-Methyltransferasen
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
K	Lysin
kD	Kilodalton
LINE-1	long interspersed nuclear elements-1
LSD1	Lysin-spezifische Demethylase 1

MCD	Malonyl-Coenzym A Decarboxylase
M.	Musculus
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinase
MBD	Methyl-CpG-Bindedomänen
MBP	Methyl-CpG-bindendes Protein
me	Methylierung
MeCP2	Methyl-Cytosin Bindeprotein 2
MEF2	Myocyte Enhancer Factor 2
Mgn	Myogenin
MHC	Myosin Heavy Chain
mRNA	messenger Ribonucleinsäure (messenger ribonucleic acid)
MSK	Mitogen- und stressaktivierte Proteinkinase
MSP	methylierungsspezifische PCR
mtDNA	mitochondriale DNA
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
p	Phosphorylierung
Pax7	Paired Box 7
PADI4	Peptidyl-Arginin-Desaminase 4
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)
PDK	Pyruvatdehydrogenase Kinase
PKD	Proteinkinase D
PPARGC1A/ PGC-1α	<i>peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha</i>
PPRE	PPAR Responsive Element
PRC2	Polycomb Repressive Complex 2
PRE	Polycomb Response Element
R	Arginin
S	Serin
SAM	S-Adenosyl-Methionin
SIRT	Silent Mating Type Information Regulator
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TLR2	Toll-like Rezeptor 2
TNF	Tumornekrosefaktor
UCP	Uncoupling protein

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	3
1.1. Ziel der Arbeit	4
1.2. Methodik zur Bearbeitung der Fragestellung	4
1.3. Gliederung der Arbeit	4
2. BEGRIFFSDEFINITION EPIGENETIK	6
3. MOLEKULARBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....	7
3.1. Chromatin	7
3.2. Ebenen der Chromatinstruktur.....	7
3.3. Nucleosom.....	8
3.4. Gen.....	10
3.4.1. Genstruktur	10
3.4.2. Genexpression	10
4. EPIGENETISCHE MECHANISMEN	13
4.1. DNA-Methylierung.....	14
4.2. Histonmodifikationen.....	16
4.2.1. Aktionsweise der Histonmodifikationen	18
4.2.2. Acetylierung	19
4.2.3. Phosphorylierung	20
4.2.4. Methylierung.....	21
4.3. Interaktion zwischen DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen	23
4.4. Chromatin-Remodeling.....	25
5. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN IN DER EPIGENETIK	27
5.1. Analyse der DNA-Methylierung	27
5.1.1. Einsatz methylierungssensitiver Restriktionsendonuclease	28
5.1.2. Bisulfitsequenzierung	28
5.1.3. Real-time MSP	28
5.1.4. Methylierte DNA-Immunpräzipitation	29
5.2. Analyse von Histonmodifikationen	29
5.2.1. Massenspektrometrie	30
5.2.2. Chromatin-Immunpräzipitation	30
6. FRAGESTELLUNG	33

7. METHODIK.....	34
7.1. Suchstrategie	34
7.2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien	35
7.2.1. Studiendesign	35
7.2.2. Population	35
7.2.3. Untersuchungsparameter.....	36
7.2.4. Suchresultate	36
8. EINGESCHLOSSENE STUDIEN	40
8.1. Epigenetik und körperliche Aktivität.....	60
8.1.1. Gehirn, Epigenetik und körperliche Aktivität	60
8.1.2. Krebs, Epigenetik und körperliche Aktivität.....	64
8.1.3. Immunsystem, Epigenetik und körperliche Aktivität	66
8.1.4. Skelettmuskulatur, Epigenetik und körperliche Aktivität	67
8.2. Epigenetik und Skelettmuskulatur	71
8.2.1. Epigenetik und neuromuskuläre Funktion.....	71
8.2.2. Epigenetik und Alterungsprozesse im Skelettmuskel.....	72
8.2.3. Epigenetik und Skelettmuskelregeneration.....	74
8.2.4. Epigenetik und Fettstoffwechsel im Skelettmuskel	75
8.2.5. Epigenetik und Diabetes mellitus.....	76
9. DISKUSSION	78
9.1. Problematik der Begriffsdefinition Epigenetik	78
9.2. Diskussion der Studien.....	78
10. AUSBLICK	95
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	97
TABELLENVERZEICHNIS	98
LITERATURVERZEICHNIS	99
ANHANG	105

1. Einleitung

Gegenstandsbereich der Magisterarbeit ist die Epigenetik im Sport und zudem wird ein Schwerpunkt auf epigenetische Mechanismen in der Skelettmuskulatur gelegt. Durch die Entschlüsselung des Genoms gewann auch die Epigenetik als Forschungsfeld zunehmend an Bedeutung und kann vielfältige neue Einblicke in den Ablauf bisher ungeklärter Mechanismen liefern.

Die Epigenetik beschreibt gemäß der Definition von Bird (2007) „the structural adaption of chromosomal regions so as to register, signal or perpetuate altered activity states.“ Epigenetische Prozesse sind essentiell für die Entwicklung und Differenzierung der Zellen. Beim erwachsenen Menschen spielen sie eine wichtige Rolle in der Antwort auf Umwelteinflüsse (Jaenisch & Bird, 2003).

Die DNA liegt in Eukaryotenzellen in Form von Nucleoproteinkomplexen, dem Chromatin, vor. Chromatin besteht aus der DNA des Zellkerns, den Histonen und aus Nicht-Histon-Chromatin-Proteinen (Knippers, 2006, S. 145). Chromatin wird funktionell in Euchromatin und Heterochromatin unterteilt. Die Struktur des Chromatins beeinflusst die Genexpression und Genreplikation wie auch die Rekombination. Für die Regulation der Genexpression ist die Chromatinstruktur ausschlaggebend, da sie die Zugänglichkeit und die sequentielle Rekrutierung von Regulationsfaktoren der DNA bestimmt (Quina, Buschbeck & Di Croce, 2006). Die chemischen Modifikationen der DNA und des Chromatins können die Genaktivität beeinflussen, indem sie durch Veränderungen der Chromatinstrukturen die Einleitung der Transkription und der Translation blockieren oder fördern (Lim, Tan & Tong, 2010).

Zu den epigenetischen Mechanismen zählen die DNA-Methylierung, die Histonmodifikationen und das Remodeling von Chromatinstrukturen höherer Ordnung (Kouzarides & Berger, 2007). Eine Form der Histonmodifikation ist die Histon-Acetylierung. Sie wird über die Aktivität der Histonacetyltransferasen und der Histondeacetylasen reguliert (McKinsey, Zhang & Olson, 2001).

Um epigenetische Veränderungen zu untersuchen, werden unter anderem die Chromatin-Immunpräzipitation, die DNA-Immunpräzipitation (Sambasivan, Cheedipudi, Pasupuleti, Saleh, Pavlath & Dhawan, 2009) und die Bisulfit-Modifikation der DNA eingesetzt (DeAngelis, Farrington & Tollefsbol, 2008).

Vor diesem Hintergrund sollen aktuelle Erkenntnisse über epigenetische Mechanismen in Verbindung mit körperlicher Aktivität und ihre Auswirkungen auf den menschlichen Organismus und im Speziellen der Skelettmuskulatur dargelegt werden.

Die Anpassungsprozesse an körperliche Aktivität werden im Skelettmuskel und in anderen Organsystemen des menschlichen Körpers zum Teil durch epigenetische Phänomene gesteuert (Baldwin & Haddad, 2010).

Die Erweiterung der Kenntnisse über epigenetische Mechanismen könnte ein Schlüssel zum besseren Verständnis von Veränderungen der Leistungsanpassung auf Trainingsreize sein (Bloch, 2007).

1.1. Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer systematischen Übersicht zum derzeitigen Forschungsstand über die Zusammenhänge der Epigenetik mit körperlicher Aktivität und ihre Wirkmechanismen in der Skelettmuskulatur. Im Ausblick sollen durch das Aufzeigen offener Fragestellungen zu sportspezifischen Aspekten in der Epigenetik neue Wege für die epigenetische Forschung angedacht werden.

1.2. Methodik zur Bearbeitung der Fragestellung

Die theoretischen Grundlagen zur Epigenetik im Sport werden unter der Verwendung hermeneutischer Verfahren erarbeitet. Es wird ein systematischer Review (systematische Übersichtsarbeit) durchgeführt, wobei die für die Bearbeitung der Fragestellung relevante Literatur identifiziert wird. Die Evidenz der Ergebnisse wird zusammengefasst. Durch die klare Festlegung von Schlagwörtern und die gezielte und dokumentierte Recherche in Literaturdatenbanken wird der Rechercheprozess zur Erlangung einer systematischen Übersicht transparent und nachvollziehbar dargelegt. Vorab definierte Kriterien bestimmen den Ein- beziehungsweise Ausschluss der gefundenen Studien in die Arbeit (Ziegler, Lange & Bender, 2007). Der systematische Review soll den aktuellen Forschungsstand darlegen.

1.3. Gliederung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in vier Teile:

- A. Theoretischer Teil
- B. Systematischer Review
- C. Diskussion
- D. Ausblick

Im theoretischen Teil werden sowohl molekularbiologische Grundlagen als auch Grundlagen der Epigenetik und zugehörige Mechanismen dargestellt, um einen Hintergrund zum behandelten Thema zu erhalten. In Kapitel 3 werden in Hinblick auf die molekularbiologischen Grundlagen die Strukturen erläutert, auf welche die Epigenetik einwirkt und ein Überblick über die Genexpression gegeben, welche durch epigenetische

Mechanismen reguliert wird. Anschließend werden in Kapitel 4 einige der am besten erforschten epigenetischen Mechanismen beschrieben und in Kapitel 5 die Verfahren, welche zur Untersuchung dieser Mechanismen eingesetzt werden können, erläutert.

Kapitel 6 enthält die Fragestellung der Arbeit, in Kapitel 7 wird die eingesetzte Methodik der Verfassung des systematischen Reviews dargestellt. Hierbei wird die Suchstrategie beschrieben und alle Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien definiert.

Kapitel 8 enthält den systematischen Review als zentralen Punkt dieser Arbeit mit einer Erfassung der aktuellen Forschungslage durch den Einschluss der relevanten Studien nach festgelegten Kriterien. Die eingeschlossenen Studien werden tabellarisch aufgelistet. Im Anschluss daran sind die wichtigsten Aspekte der Studien nach inhaltlichen Aspekten geordnet zusammengefasst.

In der Diskussion in Kapitel 9 werden die Qualität und die Ergebnisse der Studien nach quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten verglichen und analysiert.

In Kapitel 10 werden in einem kurzen Abschnitt offene Fragen der Epigenetik im Zusammenhang mit Sport und mögliche neue Forschungsrichtungen angeschnitten.

Abschließend werden Literaturverzeichnis, Tabellenverzeichnis und Inhaltsverzeichnis aufgelistet. Im Anhang befindet sich eine tabellarische Darstellung aller Studien, welche vom systematischen Review anhand der definierten Kriterien ausgeschlossen wurden. Die Ausschlussgründe für die Studien werden in der Tabelle dargestellt.

2. Begriffsdefinition Epigenetik

Bird (2007) definiert Epigenetik als „the structural adaption of chromosomal regions so as to register, signal or perpetuate altered activity states.“

Diese Definition vereint das Verständnis von Epigenetik als Untersuchung vererbbarer Veränderungen in der Genfunktion ohne Veränderungen der DNA-Sequenz mit dem Aspekt kurzlebigerer Veränderungen in der Chromatinstruktur während Transkriptionsaktivierung und -repression (Baar, 2010). Änderungen in der Genfunktion beziehen sich primär auf Änderungen der Genexpression und hier vor allem auf Änderungen der Transkription, durch welche bestimmte Gene nach spezifischen Mustern exprimiert werden (McCarrey, 2008).

Zu den epigenetischen Mechanismen im engeren Sinn zählen die DNA-Methylierung, Histonmodifikationen und Chromatin-Remodeling. Posttranslationale kovalente Modifikationen der Histone schließen die Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung, Sumoylierung und ADP-Ribosylierung ein (Kouzarides & Berger, 2007).

Epigenetische Mechanismen können in allen Zellen des menschlichen Körpers auftreten (McCarrey, 2008). Sie sind essentiell für die Proliferation und Differenzierung der embryonalen Stammzellen. In den Zellen des ausgewachsenen Organismus spielen epigenetische Mechanismen in der Antwort auf Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle (Jaenisch & Bird, 2003).

3. Molekularbiologische Grundlagen

Im Kapitel der molekularbiologischen Grundlagen liegt der Fokus auf der Struktur des Chromatins als Ansatzpunkt epigenetischer Modifikationen und auf der Genexpression, welche durch epigenetische Mechanismen beeinflusst wird.

3.1. Chromatin

Der Nucleoproteinkomplex im Zellkern von Eukaryotenzellen, welcher sich aus der Desoxyribonucleinsäure (DNA) des Zellkerns, den Histonen und aus Nicht-Histon-Chromatin-Proteinen zusammensetzt, wird als Chromatin bezeichnet (Knippers, 2006, S. 145).

Strukturell kann zwischen Euchromatin und Heterochromatin unterschieden werden. Euchromatin mit seiner eher offenen Struktur ist reich an Genen und entspricht Regionen transkriptionell aktiver oder potenziell aktiver Gene, welche während der Interphase¹ dekodensiert werden. Die regulatorischen Sequenzen sind Enzymen zugänglich und meist hypomethyliert und hyperacetyliert. Die Replikation euchromatischer Domänen erfolgt generell früh in der S-Phase². Heterochromatin befindet sich an transkriptionell inaktiven und hoch kondensierten Bereichen. Die DNA ist in diesen Regionen meist hypoacetyliert, hypermethyliert und unzugänglich für Enzyme. Die heterochromatischen Regionen weisen eine niedrige Gendichte auf und werden spät in der S-Phase repliziert. Es wird zwischen konstitutivem und fakultativem Heterochromatin unterschieden. Konstitutives Heterochromatin bildet sich hauptsächlich an centromer- und telomernahen Chromosomenabschnitten und enthält repetitive, nicht aktive Satelliten-DNA-Sequenzen. Regionen und DNA-Sequenzen, welche einem durch die Entwicklung regulierten transkriptionellen Silencing unterliegen, stellen das fakultative Heterochromatin dar. (Black & Whetstone, 2011; Knippers, 2006, S. 161; Lee, Teyssier, Strahl & Stallcup, 2005; Quina, et al., 2006)

3.2. Ebenen der Chromatinstruktur

Die Packung des Chromatins erfolgt in Eukaryotenzellen über mehrere Ebenen, welche in Abbildung 1 dargestellt sind. Die Verdichtung ist erforderlich, um das gesamte Genom mit einer Länge von zwei Metern in einen Nucleus mit 10 µm Durchmesser zu packen (Elliott & Elliott, 2009, S.321).

¹ „langer Abschnitt des Zellzyklus zwischen einer Mitose und der nächsten“ (Alberts, Nover & Bronold, 2005, S. 875)

² „Abschnitt des eukaryotischen Zellzyklus, in dem die DNA-Synthese erfolgt“ (Alberts, et al., 2005, S. 885)

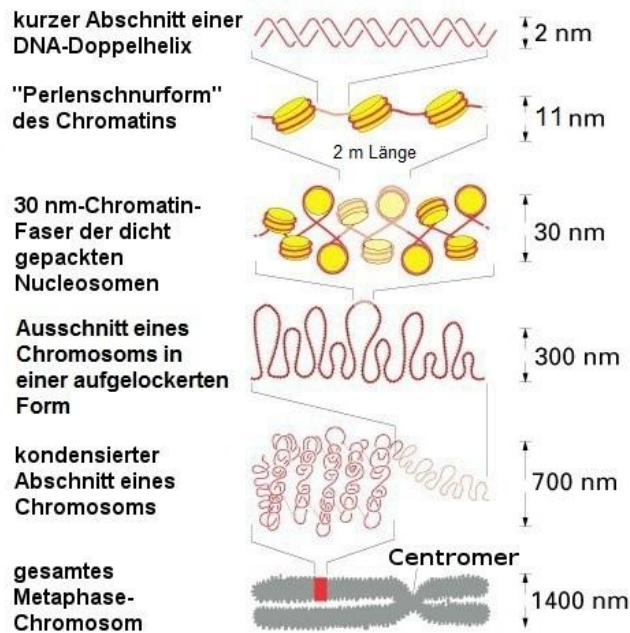


Abbildung 1: Ebenen der Chromatinstruktur (Alberts, et al., 2005, S. 197)

Histone und DNA bilden die grundlegende Stufe der Chromosomenorganisation, das Nucleosom. In 11nm-Perlenketten, welche die großteils ungefaltete und aktive Form des Chromatins darstellen, ist die DNA periodisch um die sich wiederholenden Einheiten von Nucleosomen gewickelt. Im Zellkern liegt das Chromatin hauptsächlich als 30nm-Faser verpackt vor. Das wahrscheinlich gültige Modell zur Erklärung der Verpackung zur 30nm-Faser scheint das Zickzackmodell zu sein, wobei einzelne Nucleosomen durch gestreckte Linker-DNA verbunden sind. Die 30nm-Fasern sind in Schleifen organisiert, welche um eine weitere, noch nicht vollständig geklärte Ebene noch dichter verpackt werden. (Alberts, et al., 2005, S. 195ff.; Allis, Jenuwein & Reinberg, 2007, S. 31; Elliott & Elliott, 2009, S. 321)

3.3. Nucleosom

Nucleosomen sind das Grundgerüst des Chromatins. Ein Nucleosomen-Kernpartikel besteht aus einem Histon-Oktamer aus je zwei Molekülen der Kern-Histone H2A, H2B und H3 und H4 (siehe Abbildung 2). Die DNA ist mit rund 146 Basenpaaren (Bp) in 1.65 linksgerichteten superhelikalen Windungen um das Oktamer gewunden. Die benachbarten Nucleosomen-Kernpartikel sind durch Linker-DNA mit einer Länge zwischen wenigen bis zu 80Bp und Linker-Histon H1 verbunden. Histon H1 interagiert mit der Linker-DNA an der Eintritts-Austrittsstelle des Nucleosoms und stabilisiert die Faltung der Nucleosomen. (Alberts, et al., 2005, S. 195; Knippers, 2006, S. 149; Watson, Baker, Bell, Gann, Levine & Losick, 2008, S. 159)

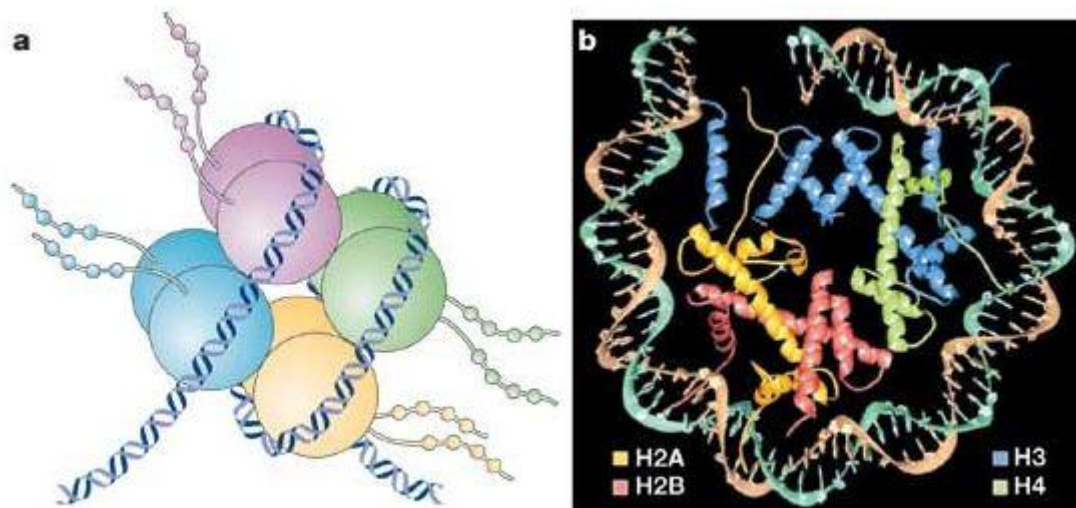


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Nucleosoms. (a) Das Nucleosom besteht aus einem Histon-Oktamer, welches sich aus einem H3₂–H4₂ Tetramer und zwei H2A–H2B Dimeren zusammensetzt, die N-terminale ragen als Histonschwänze aus dem Kernkomplex heraus. (b) Kristallstruktur des Nucleosomen-Kern-Komplexes entlang der spiralförmigen Achse. (Levenson & Sweatt, 2005)

Histone bestehen aus einer zentralen, annähernd globulären Domäne und einem flexiblen aminoterminalen und einem carboxyterminalen Histonschwanz, die aus dem DNA-Histon-Komplex herausragen. Die Histonschwänze setzen sich aus Arginin (R) und Lysin (K), welche basische Aminosäuren mit positiver Ladung sind, Serin (S) und Threonin (T), welche polare Aminosäuren mit ungeladenen Resten sind und weiteren Aminosäuren zusammen (Knippers, 2006, S. 146ff.). Die Kern-Histone sind mit 11-15 Kilodaltons³ (kD) relativ kleine Proteine mit einem hohen Anteil an positiv geladenen Aminosäuren, das Linker-Histon H1 ist mit rund 21 kD etwas größer. Es handelt sich bei den Kern-Histonen um die am höchsten konservierten eukaryotischen Proteine. Diese Tatsache unterstreicht ihre wichtige Rolle bei der Organisation des genetischen Materials. (Alberts, et al., 2005, S. 196; Knippers, 2006, S. 146; Watson, et al., 2008, S. 158)

Die N-terminalen Regionen der Histonproteine sind für die Bildung hoher geordneter Chromatinstrukturen wichtig und zudem Angriffspunkte für kovalente posttranslationale Modifikationen, welche die Eigenschaften des Chromatins und die Zugänglichkeit der DNA wie auch die transkriptionelle Aktivität von Genen verändern (Alberts, et al., 2005, S. 196).

³ Dalton ist die Einheit des Molekulargewichts und wird als ein Zwölftel der Masse eines Kohlenstoff-12-Atoms ($1,66 \times 10^{-24}$ g) definiert (Alberts, et al., 2005, S. 869).

3.4. Gen

Das menschliche Genom aus 3,2 Gigabasen weist mit rund 25 000 Genen in 200 verschiedenen Zelltypen eine niedrige Gendichte auf. Den Hauptanteil der DNA-Sequenz, welche sich aus den vier Nucleotidbasen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin zusammensetzt, bilden repetitive Elemente und nicht kodierende Bereiche, nur vier Prozent des Genoms kodieren für Proteine. Die Ausdehnung der nicht kodierenden Bereiche im menschlichen Genom im Vergleich zu Organismen mit niedrigerer Genomgröße wird von einem Anstieg der Anzahl epigenetischer Mechanismen zur Regulation der Genexpression begleitet (Allis, et al., 2007, S. 45).

3.4.1. Genstruktur

Ein Gen lässt sich in drei Regionen unterteilen: den Promotor, die kodierenden Exons getrennt durch Introns und den Terminator.

Der **Promotor**, die Startregion eines Gens, auch als Upstream-Region bezeichnet, ist verantwortlich für die An- und Ausschaltung von Signalen zum Starten oder Beenden des Transkriptionsprozesses der DNA in RNA. Die Promotorregion enthält zahlreiche Signalsequenzen, über welche die Ablesung der DNA-Sequenzen beeinflusst werden kann. Diese Sequenzen sind einige Nucleotide lange DNA-Abschnitte, die von für die Transkription des Gens wichtigen Proteinen, den Transkriptionsfaktoren, erkannt werden. Je nach ihren Eigenschaften können Transkriptionsfaktoren als Aktivatoren oder Repressoren der Transkription agieren.

Der mittlere Bereich eines Gens setzt sich aus **Exons**, DNA-Abschnitten mit Informationen über die Aminosäuresequenz des Proteins, und **Introns**, DNA-Abschnitten ohne Informationen zur Aminosäuresequenz, zusammen. Die gesamte kodierende Region wird in der Transkription in *messenger Ribonucleinsäure* (mRNA) kopiert, wobei die Sequenzen der Introns vor der Translation herausgeschnitten werden.

Der **Terminator**, auch als Downstream-Region bezeichnet, stellt das Ende des Gens dar und enthält wichtige Informationen zur Beendigung der Transkription. Ebenso wie in der Promotorregion kann über Sequenzen des Terminators die Transkription durch Proteine positiv oder negativ beeinflusst werden (Roth, 2007, S.15f.).

3.4.2. Genexpression

Die Phasen der Genexpression sind die Transkription, die Translation und die Proteinmodifikation. Unterschiedliche Zelltypen und Zellfunktionen werden durch qualitative und quantitative Unterschiede in der Genexpression möglich (Gibney & Nolan, 2010).

In der **ersten Phase** wird DNA in RNA transkribiert. Zur Initiation der **Transkription** bindet RNA Polymerase an die Promotorregion und produziert einen zum DNA-Strang komplementären mRNA Strang. Beim posttranskriptionellen Prozessieren wird eine Methylguanosinkappe an das 5'Ende der transkribierten RNA angefügt. Das Spleißen der mRNA erfolgt schrittweise über die Spaltung und Ligation⁴, wodurch die Introns entfernt und die Exons aneinandergesetzt werden. Nach dem Spleißen wird das 3'Ende der mRNA gespalten und polyAtail, ein Strang von Adenosinresten, angefügt. Die mRNA wird vom Zellkern ins Zellplasma transportiert, um dort an die Ribosomen zu binden.

In der **zweiten Phase**, der **Translation**, wird mRNA in Protein übersetzt. Die Polypeptidsynthese erfolgt vom N-Terminus zum C-Terminus über drei Schritte: die Initiation, die Elongation und die Termination. Nach der Initiation wird der genetische Code in Nucleotidtriplets (Codons), welche durch die mRNA festgelegt sind, abgelesen. Während der Elongation erfolgen die Ansammlung der Aminosäuren und deren Bindung in einer Peptidyltransferase-Reaktion. So werden die Peptidbindungen gebildet und die Elongation der Peptidkette erfolgt. Die Termination der Translation erfolgt, wenn eines der drei Terminationscodons (UAG, UAA und UGA) die Freisetzung der vollständigen Polypeptidkette signalisiert. Das Ribosom löst sich von der mRNA und ribosomalen Untereinheiten, bereit für den Beginn eines neuen Zyklus.

In einer **dritten Phase** können die gebildeten Proteine zahlreichen **posttranslationalen Modifikationen** unterliegen, bevor sie ihre Funktion ausüben (Gibney & Nolan, 2010).

Die Regulation der Genexpression erfolgt über verschiedene Stufen, somit kann die Zelle ihre Proteinsynthese über mehrere Signalwege kontrollieren. In der Regulation der Transkription kann kontrolliert werden, wann und wie häufig ein bestimmtes Gen transkribiert wird, in der Regulation des RNA-Prozessierens, wie das RNA-Transkript gespleißt oder anders prozessiert wird, in der Kontrolle des DNA-Transports, welche mRNAs aus dem Zellkern ins Cytosol transportiert werden, in der Translationsregulation, welche mRNA in Proteine translatiert werden und in der Kontrolle der Proteinaktivität, welche Proteine nach ihrer Synthese aktiv oder inaktiv sind (Alberts, et al., 2005, S. 286). Die epigenetischen Mechanismen können auf den verschiedenen Stufen wie unterschiedlichem Spleißen, Stofftransport vom Zellkern ins Cytosol, Translationsprozessen, posttranslationalen Modifikationen und der interzellulären Interaktion wirken (Korochkin, 2006).

⁴ Bildung einer Phosphodiesterbindung zwischen den Enden zweier DNA-Stücke. Verbindung des 3'-OH-Endes mit dem 5'-Phosphat-Ende mit Hilfe des Enzyms Ligase (Alberts, et al., 2005, S. 218).

Die **Gen x Umwelt Interaktion**, welche ein stark regulierter Prozess ist, zeigt sich in der Transkription. Transkriptionsfaktoren spielen in der Interaktion eine wichtige Rolle und haben die Fähigkeit, an regulatorische Elemente von Genen zu binden und dadurch die Gentranskription zu aktivieren oder zu unterdrücken. Die Modifikation der Chromatinstruktur ermöglicht die Regulation der Bindung von Transkriptionsfaktoren an Regulatorregionen. Die Expression und Aktivierung der Transkriptionsfaktoren wird wiederum durch Umweltsignale dynamisch gesteuert. In die Reaktion der Zelle auf Umwelteinflüsse sind die Aktivierung bestehender Transkriptionssignale oder die rasche Synthese von Proteinen wie den „immediate-early“ Genprodukten involviert, welche die Genaktivität der anderen Gene regulieren. Durch die Bindung von Transkriptionsfaktoren erfolgt eine dynamische Interaktion zwischen Genen und Umwelt, die sich in einer Änderung der Transkriptionsrate äußert (Meaney, 2010).

4. Epigenetische Mechanismen

In den Zellen des menschlichen Organismus gibt es trotz identischer genetischer Information Unterschiede in der Expression einzelner Gene. Einige Genabschnitte werden häufig, andere nur selten transkribiert. Hierbei spielen komplexe epigenetische Mechanismen eine Rolle. Zwei große Bereiche sind die DNA-Methylierung und die posttranslationalen Histonmodifikationen. Im Gegensatz zu einem einheitlichen Genom in allen Zellen weist der Organismus mehrere Epigenome auf, welche sich abhängig von Zelltyp, Entwicklungsstadium, Alter, Geschlecht und weiteren Parametern unterscheiden (Biel, Wascholowski & Giannis, 2005; Murrell, Rakyan & Beck, 2005).

Epigenetische Mechanismen spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Differenzierung der verschiedenen Zelltypen im Organismus. In der adulten Zelle ermöglichen DNA-Methylierung und Histonmodifikationen als dynamische Prozesse eine Reaktion auf Umweltstimuli und eine Anpassung an externe Einflüsse durch Veränderungen in der Genexpression (Delcuve, Rastegar & Davie, 2009; Jaenisch & Bird, 2003).

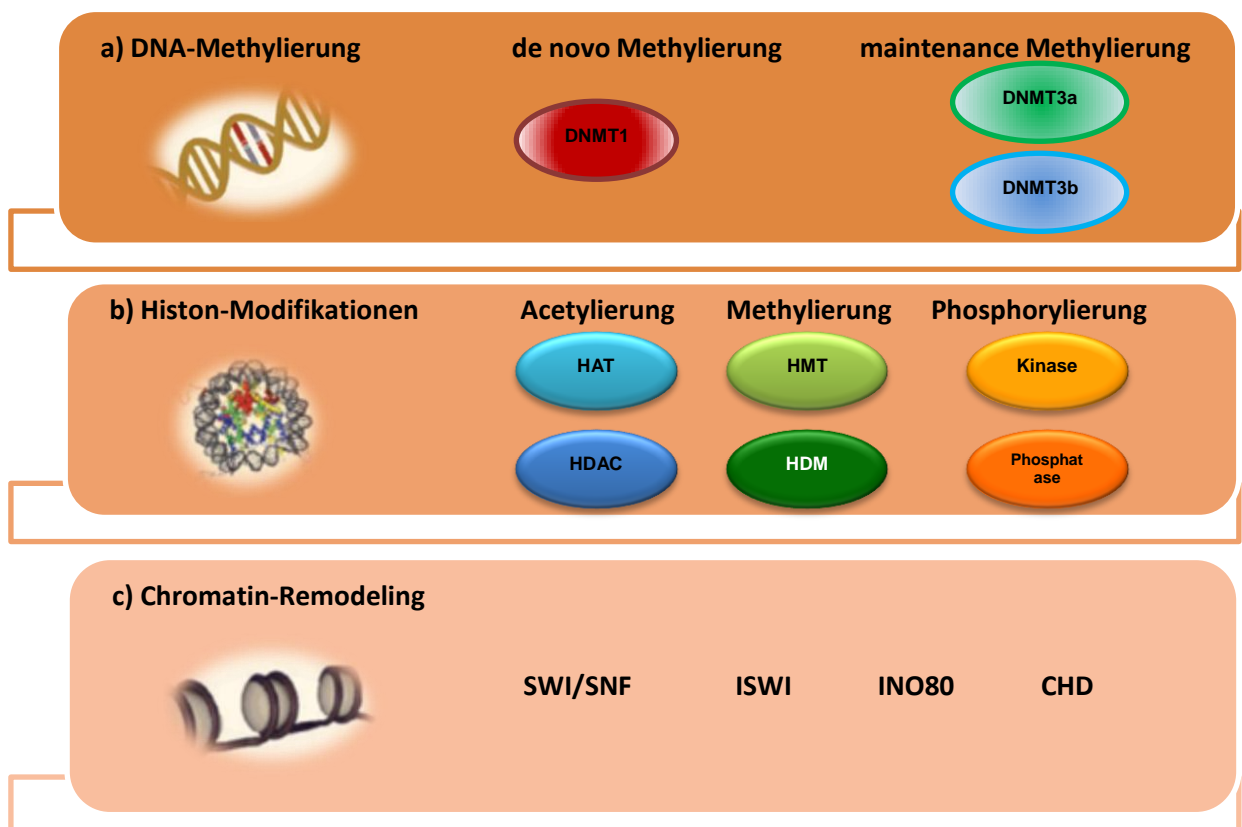


Abbildung 3: Epigenetische Mechanismen und epigenetische Faktoren (modif. nach Portela & Esteller, 2010). (a) DNA Methyltransferase (DNMT), (b) Histonacetyltransferase (HAT), Histondeacetylase (HDAC). Histonmethyltransferase (HMT), Histondemethylase (HDM). (c) Proteinkomplexe SWI/SNF, ISWI, INO80 und CHD.

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über jene Faktoren, welche an den epigenetischen Mechanismen beteiligt sind.

4.1. DNA-Methylierung

Die Methylierung erfolgt bei Wirbeltieren durch das Anfügen einer Methylgruppe an das 5'Kohlenstoff Atom des Cytosinrings der Pyrimidinbase in der DNA. Dabei tritt die Methylierung bei Wirbeltieren ausschließlich an der Cytosin-Base innerhalb der Dinucleotid-Sequenz Cytosin-Phosphat-Guanin (CpG) der DNA auf. Rund achtzig Prozent aller CpG-Dinucleotide sind methyliert. Die Häufigkeit von CpG-Folgen im Genom ist fünf Mal geringer als erwartet, da eine Desaminierung des 5-Methylcytosins Thymin ergibt (Mills & Ramsahoye, 2002). Eine hohe Dichte an CpG-Methylierungen findet sich in Transposons⁵ und repetitiven Sequenzen der Centromer-Regionen. Regionen mit hohem Cytosin-Guanin-Anteil, welche reich an CpG-Dinucleotiden sind, werden als CpG-Inseln bezeichnet. CpG-Inseln mit unmethylierten Cytosinen befinden sich um viele Promotorregionen aktiver Gene (Knippers, 2006; Quina, et al., 2006, S. 531). Die DNA-Methylierung ist ein wichtiger epigenetischer Mechanismus in der Regulation der Genexpression. Dabei wird diese stabile Form der epigenetischen Modifikation im Allgemeinen mit einer die genetische Aktivität blockierenden Chromatinstruktur und einer daraus resultierenden Hemmung der Transkriptionsinitiation assoziiert (Klose & Bird, 2006; Quina, et al., 2006).

Die DNA-Methylierung findet an den Cytosinen der CpG-Dinucleotide statt, in welchen die kovalente Bindung einer Methylgruppe (CH₃) durch **DNA Methyltransferasen (DNMTs)** katalysiert wird. S-Adenosyl Methionin (SAM) ist der Methyl donor in dieser enzymatischen Reaktion (Wood, Snijders, Williamson, Reynolds, Baldwin & Dickman, 2009). Es werden zwei Arten der DNA-Methylierung unterschieden, die Neumethylierung oder **de novo Methylierung** und die Erhaltung der Methylierung oder **maintenance Methylierung** (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4). Die *de novo* Methylierung wird durch *de novo* DNA Methyltransferasen DNMT3a und DNMT3b katalysiert, welche für die Neumethylierung von Cytosin an zuvor unmethylierten CpG-Positionen verantwortlich sind. DNMT3a und 3b übernehmen eine wichtige Funktion in der Methylierung der Cytosin-Basen während der Embryogenese. Über an der DNA wirkende Enzyme kann eine aktive Demethylierung erfolgen. DNMT1 führt die *maintenance* Methylierung durch. DNMT1 kopiert in der DNA-Replikation die bereits am parentalen Strang bestehenden Methylierungsmuster auf den neusynthetisierten Tochterstrang. Das Enzym stellt aus der neugebildeten hemimethylierten DNA vollständig methylierte Cytosin-Basen her und trägt so zum Erhalt der

⁵ „DNA-Abschnitt, der von einer Stelle auf einem Chromosom zu einer anderen springen kann oder auch von einem Chromosom zu einem anderen in derselben Zelle“ (Alberts, et al., 2005, S. 887)

Methylierungsmuster bei. Wenn die normale replikationsabhängige Methylierung nicht erfolgt, wird von passiver Demethylierung gesprochen (Klose & Bird, 2006; Knippers, 2006, S. 531ff.).

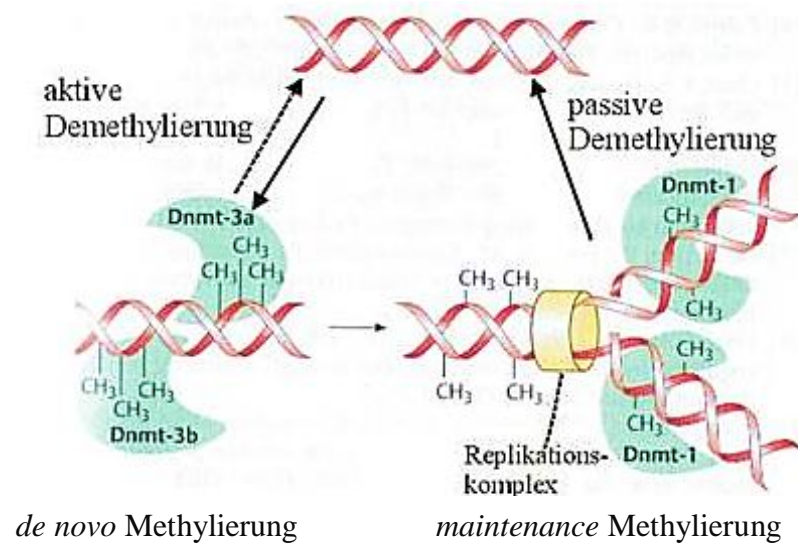


Abbildung 4: Methylierung und Demethylierung von DNA (modif. nach Knippers, 2006, S. 532)

Es gibt zwei Modelle, welche die **Wirkmechanismen der DNA-Methylierung** auf die **Genexpression** erklären. Das erste Modell beschreibt die direkte Beeinflussung der Genaktivität durch die Methylierung der Cytosin-Base. Durch die Veränderung der Bindungsstelle von Transkriptionsfaktoren wird die Bindung von Transkriptionsfaktoren mit CpGs in ihren DNA-Erkennungselementen an die modifizierten DNA-Sequenzen beeinflusst (Bird & Wolffe, 1999). Das zweite Modell basiert darauf, dass DNA Bindeproteine, welche eine Affinität zu methylierter DNA aufweisen, an die methylierten CpGs binden und die Transkription indirekt über die Rekrutierung von Corepressoren hemmen, welche zur Verdichtung des Chromatins beitragen (Klose & Bird, 2006; Knippers, 2006, S. 533). Zu den Methyl-CpG-bindenden Proteinen (MBP) gehört die Familie der Proteine mit Methyl-CpG-Bindedomänen (MBD) 1 bis 4, das Methyl-Cytosin Bindeprotein 2 (MeCP2) und die Familie der Kaiso-ähnlichen Proteine, diese sind in Abbildung 5 dargestellt (Clouaire & Stancheva, 2008). Die Proteine der MBD Familie haben eine Domäne, welche für die Bindung an methylierte DNA erforderlich ist. MBD1, 2 und 4 Proteine können spezifisch methyliertes Cytosin erkennen, MBD3 Proteine binden aufgrund einer Mutation an nicht methyliertes CpG. Kaiso-ähnliche Proteine erkennen die Methylierung über die Zinkfinger-Domäne.

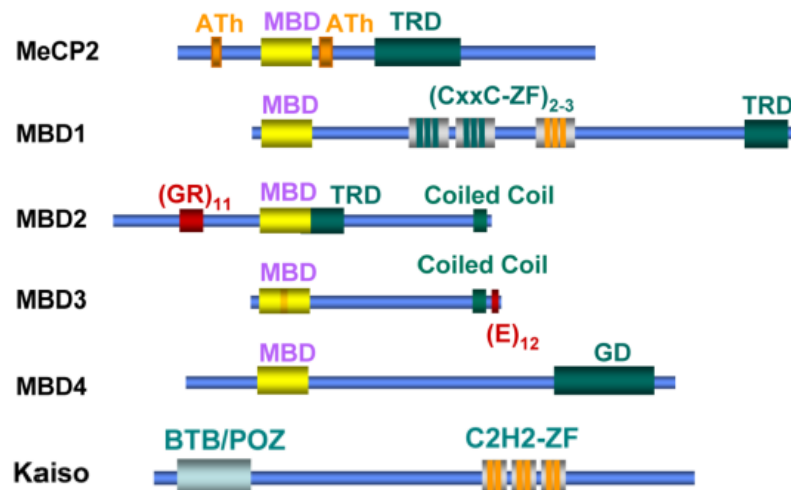


Abbildung 5: Methyl-CpG-binde-Domänen Proteine (Clouaire & Stancheva, 2008). MeCp2 hat zwei AT-Hakenmotive. MBD1 ist durch drei CxxC-Typ Zinkfinger motive charakterisiert, wobei das dritte Zinkfinger motive (orange) an nicht methylierte DNA bindet. TRD steht für Domänen transkriptioneller Repression, GD für Glycosylase Domäne. (GR)₁₁ auf MBD2 ist ein Abschnitt mit Glycin- und Argininresten, welche methyliert werden können, (E)₁₂ ist eine glutamatreiche Domäne. Bei Kaiso-ähnlichen Proteinen gibt es drei homologe C2H2 Zinkfinger motive zur Bindung an methylierte DNA.

Alle MBPs sind Mediatoren im Silencing der Genexpression. Die MBD Proteine modifizieren die Chromatinstruktur und verhindern die Initiierung der Transkription durch die Kontaktaufnahme zu Histondeacetylasen und Histonmethyltransferasen (Bird & Wolffe, 1999; Klose & Bird, 2006).

4.2. Histonmodifikationen

Die Aminosäureschwänze der Histone, welche aus dem Nucleosom hervorragen, sind Orte epigenetischer Modifikationen. Zu den posttranslationalen Modifikationen der Histone gehören die Acetylierung (ac), Phosphorylierung (p) und Methylierung (me) der Aminosäuren Lysin, Arginin, Serin und Threonin. Weitere Modifikationen sind die Ubiquitinierung, Sumoylierung, ADP-Ribosylierung, Desaminierung und die Prolin-Isomerisierung. An den Histonschwänzen von H2A, H2B, H3 und H4 sind unterschiedliche Veränderungen an mehreren Aminosäuren möglich. Ein Überblick über Positionen der zurzeit bekannten Modifikationen an den Aminosäureresten der Histonschwänze durch Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung und Ubiquitinierung wird in Abbildung 6 gegeben.

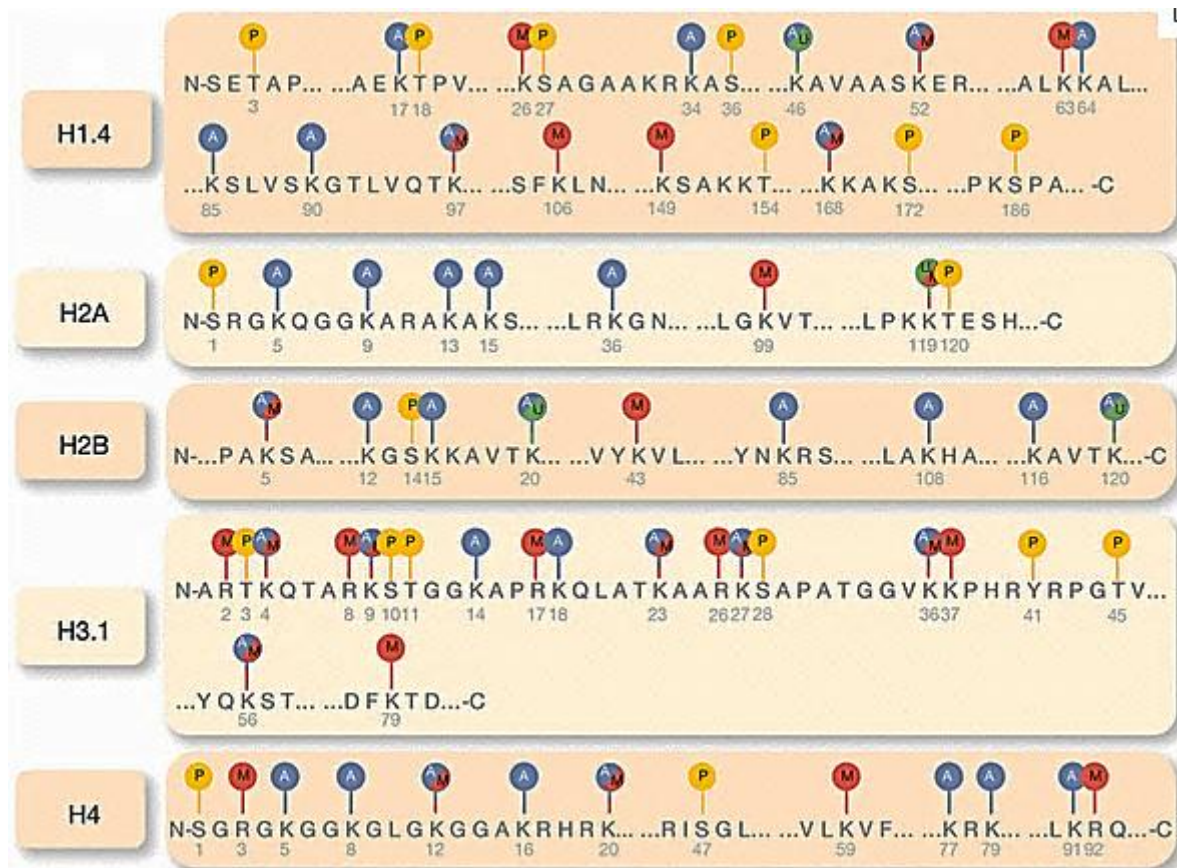


Abbildung 6: Histonmodifikationen (Portela & Esteller, 2010). Phosphorylierung (orange), Acetylierung (blau), Methylierung (rot) und Ubiquitinierung (grün).

In der Veränderung der Chromatinstruktur und der Interaktion der Histonschwänze mit regulatorischen Proteinen spielen die Position der modifizierten Aminosäure und die Kombination der verschiedenen Modifikationen eine Rolle. Strahl und Allis (2000) postulierten, dass die vielfältigen Histonmodifikationen in zahlreichen Kombinationen oder sequenzabhängig an einem oder mehreren Histonschwänzen einen **Histon-Code** bilden, welcher durch andere Proteine gelesen wird. Sie nehmen an, dass durch den Histon-Code unterschiedliche zelluläre Prozesse im Rahmen der Genregulation ausgelöst werden.

Für die dynamische Regulation der Histonmodifikationen sind Enzyme verantwortlich. Zu den Klassen der histonmodifizierenden Enzyme gehören die Histonacetyltransferasen (HATs), Histondeacetylasen (HDACs), Histonmethyltransferasen (HMTs), Histondemethylasen (HDMs) und Histonkinasen. Die Enzyme sind nicht genspezifisch, sondern es erfolgt ein Targeting durch Transkriptionsfaktoren und -repressoren⁶ an spezifische Gene. Veränderungen der Histonmodifikationen um ein Gen oder einen Genabschnitt beeinflussen das Transkriptionsniveau und können zu einer Aktivierung

⁶ „Protein, dass an einen spezifischen DNA-Abschnitt bindet, um die Transkription eines angrenzenden Gens zu verhindern“ (Alberts, et al., 2005, S. 884)

oder dem Silencing von Genen beitragen. Acetylierung und Phosphorylierung werden häufig mit der Aktivierung der Gentranskription verknüpft, Methylierung hingegen mit dem Silencing. Modifikationen scheinen sowohl das Potenzial zur Aktivierung als auch zur Repression zu haben, wobei die jeweiligen Eigenschaften abhängig von den unterschiedlichen Umgebungsbedingungen sind. Histonmodifikationen haben generell zwei Funktionen, den Aufbau einer Chromatin-Umgebung und die Orchestrierung von auf der DNA basierenden biologischen Aufgaben.

Zur Ausbildung der globalen Chromatin-Umgebung tragen die Histonmodifikationen durch die Aufteilung des Genoms in die Abschnitte Euchromatin mit für die Transkription zugänglicher DNA und Heterochromatin mit nicht zugänglicher DNA bei. Um biologische Funktionen wie die Gentranskription, DNA-Replikation oder DNA-Reparatur auszuführen, steuern Histonmodifikationen den Zustand des Chromatins. (Kouzarides, 2007; Loizou, Murr, Finkbeiner, Sawan, Wang & Herceg, 2006; Marmorstein & Trievel, 2009; Peterson & Laniel, 2004; Szyf & Meaney, 2008; Wolffe & Pruss, 1996)

4.2.1. Aktionsweise der Histonmodifikationen

Es gibt zwei Modelle, welche die Strukturveränderungen des Chromatins durch Histonmodifikationen erklären, wobei sich die beiden Modelle nicht gegenseitig ausschließen. Das erste Modell zeigt eine direkte Beeinflussung der Struktur und Funktion des Chromatins durch die Modifikationen. Das zweite Modell beschreibt eine Regulation der Bindung weiterer Proteine und Komplexe mit spezifischer enzymatischer Aktivität an das Chromatin durch Histonmodifikationen. Dem ersten Modell liegen physiochemische Überlegungen zugrunde. In diesem Modell wird angenommen, dass die Acetylierung der Aminosäuren die positive Ladung der Histone reduziert, welches zu einer Lockerung der elektrostatischen Bindung zwischen Chromatin und DNA führt. Dies kann die Chromatinstruktur öffnen und den Zugang von Proteinen zu Bindungsstellen der DNA ermöglichen (Bannister & Kouzarides, 2011; Berger, 2007; Clayton, Hazzalin & Mahadevan, 2006). Peterson und Laniel (2004) bezweifeln, dass Histonmodifikationen ausreichend sind, um über eine Neutralisierung der Ladung einzelner Aminosäuren die Histon-DNA Interaktion zu unterbrechen und eine Öffnung der Chromatinstruktur herbeizuführen. Sie unterstützen das zweite Modell. Durch die modifizierten Histone wird die Bindung von Proteinkomplexen mit enzymatischer Aktivität an die Chromatinfasern gehemmt oder gefördert und dadurch bestimmte Funktionen ausgeübt. Dabei binden die Proteine an spezifische Domänen. Die Methylierung wird von Chromodomänen (Chromo, tudor, MBT) und PHD Domänen erkannt, die Acetylierung von Bromodomänen und die Phosphorylierung durch eine Domäne innerhalb des 14-3-3 Proteins (Kouzarides, 2007).

4.2.2. Acetylierung

Die Acetylierung von Histonen erfolgt mit der Verwendung von CoA als Cofaktor durch die Katalyse des Transfers einer Acetylgruppe an die ϵ -Aminogruppe der Lysinreste. Die Acetylierung erfolgt unter anderem an H3K9 und H3K14 und H4K5, H4K8, H4K12 und H4K16. Die Acetylierung der N-Termini der Histonschwänze wird im Allgemeinen mit einer Aktivierung der Transkription assoziiert. Die Regulation der Acetylierung resultiert aus der gegensätzlichen Wirkung von zwei Enzymfamilien, den HATs und den HDACs und ist ein dynamischer Prozess.

HATs können in drei Gruppen unterteilt werden: GNAT, MYST und CBP/p300. Die Enzyme der GNAT-Familie zur Aktivierung der Transkription haben neben einer HAT-Domäne eine Bromodomäne zur Erkennung der acetylierten Lysinreste. Die Enzyme der MYST-Familie haben eine katalytische Domäne mit integrierter zinkbindender Domäne und eine Chromodomäne zur Erkennung methylierter Lysinreste. CBP/p300-Enzyme besitzen eine HAT-Domäne und eine Bromodomäne und weisen geringe Substratspezifität auf. HATs liegen als Multiproteinkomplexe vor, durch welche die Substratspezifität bestimmt und die Funktion bei der Transkription gesteuert wird. Durch die Wechselwirkung des Proteinkomplexes mit Aktivatoren werden die HATs an spezifische Promotorregionen transportiert, wo sie zu einer Acetylierung der Histone führen und die Transkription initiieren. Neben der Transkription werden Zellzyklusprogression, DNA-Rekombination, DNA-Reparatur, DNA-Replikation und Elongation durch HATs beeinflusst oder gesteuert (Bannister & Kouzarides, 2011; Biel, et al., 2005; de Ruijter, van Gennip, Caron, Kemp & van Kuilenburg, 2003; Kouzarides, 2007).

Art und Region der Modifikation sind für die Auswirkungen auf die Genexpression von Bedeutung. Zum Beispiel steht eine Acetylierung von Lysin an Position 8 und 16 von Histon H4 in Verbindung mit der Promotorregion exprimierter Gene, eine Acetylierung an den Positionen 5 und 12 von Lysin hingegen markiert neu synthetisierte H4 Moleküle (Watson, et al., 2008, S.183).

Die Enzyme, welche eine Deacetylierung bewirken, werden in vier Klassen unterteilt, die **Klasse I, II und IV HDACs** und die **Klasse III der NAD⁺-abhängigen Enzyme**. Sie sind in zahlreichen Signalübertragungswegen und in der Transkriptionsrepression von Bedeutung. HDACs haben eine niedrige Substratspezifität, jedes Enzym kann verschiedene Stellen innerhalb der Histonschwänze deacetylieren (Bannister & Kouzarides, 2011; Biel, et al., 2005; Kouzarides, 2007). Die Deacetylierung von Histonen führt zur Verdichtung von Chromatin, elektrostatischen Interaktionen zwischen

benachbarten Nucleosomen und einer engeren Bindung der negativ geladenen DNA an die positiv geladenen Histone. Daraus ergibt sich eine Blockade des Zugangs zur Zielsequenz auf der DNA. Zur Transkriptionsrepression durch die Verdichtung der Chromatinstruktur werden die HDACs aktiv an die Promotorregionen rekrutiert, die Enzyme selbst stehen nicht in direkter Wechselwirkung mit der DNA oder Histonproteinen. Die Bindung der HDACs an spezifische DNA-Regionen kann erfolgen, da HDACs Teile von Proteinkomplexen sind. HDACs können zudem direkt mit Transkriptionsfaktoren wie dem Myocyte Enhancer Factor 2 (MEF2) in Wechselwirkung treten. Eine Hemmung von HDAC resultiert jedoch nicht immer direkt in einer gesteigerten Genexpression, da durch die Acetylierung die dynamische Veränderung des Chromatins und der Signalwege bewirkt wird. HDACs werden durch biochemische Modifikationen nach der Translation reguliert und spielen eine zentrale Rolle für posttranslationale Modifikationen. Je nach Modifikation kann die enzymatische Aktivität der HDACs stärker oder schwächer sein.

Zur Klasse I HDAC gehören die HDAC1, 2, 3 und 8, zur Klasse II HDAC4, 5, 6, 7, 9 und 10, zur Klasse III die NAD⁺-abhängigen Deacetylasen SIRT1-7, zur Klasse IV HDAC11. Klasse I HDACs befinden sich im Zellkern der meisten Gewebe, Klasse II HDACs im Zellkern und im Zellplasma, wobei zelluläre Signale den Transport in den Zellkern oder aus dem Zellkern initiieren können. Eine hohe Anreicherung an Klasse II HDACs findet sich vor allem im Skelettmuskel, im Herzmuskel und im Gehirn. HDACs der Klasse I und II besitzen eine hoch katalytische Domäne, sie spalten die Acetylfunktion mit Hilfe der Aktivierung eines Wassermoleküls durch ein Zinkion des aktiven Zentrums. Klasse III HDACs mit NAD⁺ als Cofaktor besitzen mindestens eine hydrophobe Region (Leucin-Zipper) und zwei CxxC-Motive (Zinkfingerdomänen). (Biel, et al., 2005; Brandl, Heinzel & Kramer, 2009; de Ruijter, et al., 2003; McKinsey, et al., 2001)

4.2.3. Phosphorylierung

Die Phosphorylierung kann in allen Histonen an Serin, Threonin und Tyrosin erfolgen. Die Bindung von negativ geladenem γ -Phosphat von Adenosintriphosphat (ATP) oder Guanosintriphosphat (GTP) an die Aminosäuren wird durch Kinasen katalysiert. Die Phosphorylierung kann durch spezifische Phosphatasen entfernt werden (Choudhuri, Cui & Klaassen, 2010). Die Histonphosphorylierung spielt im Zellzyklus während Mitose und Meiose und bei der Aktivierung von Genen während der Interphase eine Rolle (Biel, et al., 2005).

Die Chromosomenkondensation bei Säugetieren steht in Zusammenhang mit der Phosphorylierung. Ein häufig phosphorylierter Aminosäurerest ist Serin 10 des Histons H3, welcher an der Verdichtung der Chromosomen während der Mitose als auch der

Induktion von „immediate early“ Genen beteiligt ist (Kouzarides, 2007). H3 Phosphorylierungen stehen in Verbindung mit Chromosomenkondensation und Zellteilung während Mitose und Meiose. Hierbei wird der Grad der Phosphorylierung durch Kinase-Phosphatase-Paare reguliert. Die Phosphorylierung von H3S10 während der Mitose wird beim Menschen von Aurora B, einem Mitglied der Aurora-Kinase-Familie, bewirkt. Jedoch ist nicht gesichert, dass die H3 Phosphorylierung direkt die Chromosomenkondensation bewirkt. Möglicherweise beeinflusst sie die Mechanismen des Chromosomenumbaus indirekt. Die Phosphorylierung von H3 während der Transkription wird mit der Aktivierung der „immediate early“ Gene assoziiert, welche direkt mit intrazellulären Signalkaskaden verbunden sind. Dabei wird die Histonphosphorylierung abhängig von Stimuli wie Wachstumsfaktoren, Stress oder Mitogenen⁷ durch den extrazellulären signalregulierten Kinase (ERK)- oder p38-MAP-Kinase-Signalweg übertragen. In der Vermittlung der Phosphorylierung sind primär die Downstream-Kinasen der mitogen- und stressaktivierten Proteinkinase (MSK)-Familie von Bedeutung. MSK1 und MSK2 können über den ERK- oder den p38-Signalweg aktiviert werden. Sie phosphorylieren H3S10 und aktivieren „immediate early“ Gene wie c-fos oder c-jun. (Biel, et al., 2005).

Die Mechanismen der Chromosomenkondensation und der Transkriptionsaktivierung basieren auf gegensätzlichen Veränderungen der Chromatinstruktur. Diese Disparität könnte durch die Existenz von Histoncodes, welche über spezifische Proteingruppen gelesen und dann unterschiedliche Downstream-Antworten auslösen, erklärt werden. Eine H3S10 Phosphorylierung alleine oder in Kombination mit weiteren Phosphorylierungen kann Bindungsfaktoren rekrutieren und eine Rolle in der Verdichtung und Auflockerung der Chromosomen spielen. Eine oder mehrere Phosphorylierungen können ebenso eine spezifische Oberfläche zur Rekrutierung von Faktoren zur Dekondensation und Transkriptionsaktivierung bilden (Strahl & Allis, 2000).

4.2.4. Methylierung

Die Methylierung von Histonen kann in zwei große Gruppen unterteilt werden, die **Lysin-Methylierung** und die **Arginin-Methylierung** (K. K. Li, Luo, Wang, Jiang & Zheng, 2010). Die Methylierung der Histonschwänze bildet stabile epigenetische Markierungen, welche enzymatisch reversibel und dynamisch reguliert sind. Die Methylierung spielt eine Rolle in der Regulation der Transkription und in der Bildung von Heterochromatin. Durch die Methylierung der Histone wird die Wechselwirkung zwischen DNA und den Chromatin-assoziierten Proteinen beeinflusst. Dies ruft eine Veränderung der Nucleosomenstrukturen mit verschiedensten biologischen Wirkungen hervor.

⁷ „extrazelluläre Signalmoleküle, die die Zellteilung anregen“ (Alberts, et al., 2005, S. 879)

Die Steuerung der Histonmethylierung erfolgt über ein komplexes Netzwerk spezifischer Methylasen, Methyltransferasen, Demethylasen und Proteinen, welche methylierte Stellen erkennen. Alle der bekannten HMTs verwenden SAM als Methylgruppendonor (Bannister, Schneider & Kouzarides, 2002; Lan & Shi, 2009; Rice & Allis, 2001; Shi & Whetstone, 2007). Methylierungen an Lysinresten können unter anderem an den Positionen K4, K9, K27, K36 und K79 des Histons H3 und an K20 des Histons H4 erfolgen. An Argininresten sind Methylierungen des Histons H3 an R2, R17 und R26 und des Histons H4 an Position R3 bekannt. Es kommt zu keiner Veränderung des Ladungszustandes der Histone, je nach Stärke des Methylierungsgrades können jedoch Basizität, Hydrophobie und Affinität gegenüber der DNA verändert werden (Biel, et al., 2005; Margueron, Trojer & Reinberg, 2005; Rice & Allis, 2001).

Die Position der Methylierung der Aminosäurereste hat Auswirkungen auf die daraus resultierenden Konsequenzen. Eine Methylierung von Lysin 4, 26 und 79 des Histons H3 wird mit aktiver Genexpression in Verbindung gebracht, eine Methylierung von K9 und K27 des Histons H3 mit der Repression der Transkription (Watson, et al., 2008).

Die **Histon-Lysin-Methyltransferasen (HKMTs)** sind Enzyme, welche die Methylierung der Lysinreste von Histonen katalysieren. Die Modifikation der ϵ -Aminogruppe der Lysinreste kann in Form einer Mono-, Di- oder Trimethylierung erfolgen (Rice & Allis, 2001). Der Großteil der HKMTs methyliert die Lysine in den N-terminalen Schwänzen, wobei viele eine SET Domäne mit enzymatischer Aktivität enthalten. HKMTs sind relativ positionsspezifisch und spezifisch im Grad der Methylierung (Bannister & Kouzarides, 2011).

Die **Demethylierung der Lysine** erfolgt über **HDMs**, wobei zwei Demethylasedomänen mit unterschiedlicher katalytischer Wirkung bekannt sind. Die Lysin-spezifische Demethylase 1 (LSD1) Domäne demethyliert H3K4 und aktiviert die Transkription über eine Aminoxydasereaktion. Die Demethylierung durch LSD1 ist auf mono- und dimethyliertes Lysin begrenzt und funktioniert nicht bei trimethyliertem Lysin, welches meist mit einer Genaktivierung verknüpft wird. Eine Demethylierung trimethylierter Lysine erfordert spezifische Enzyme, welche wahrscheinlich über einen Signalweg mit hydroxiradikaler Reaktion verlaufen. Enzyme mit JmjC Domäne demethylieren H3K9 und H3K36. Die Wirkung der Enzyme wird von den Proteinen, welche sie binden, beeinflusst. Die Demethylasen wirken spezifisch für mono-, di-, oder trimethylierte Lysine. Dadurch wird eine selektive Kontrolle der Lysinmethylierung ermöglicht (Bannister & Kouzarides, 2005; Kouzarides, 2007).

Die **Histon-Arginin-Methyltransferasen (HRMTs)** sind Enzyme, welche die Methylierung der Argininreste von Histonen katalysieren. Die Modifikation führt zu einer Monomethylierung oder einer symmetrischen oder asymmetrischen Dimethylierung der ω -Guanidinogruppe der Argininreste. HRMTs enthalten im Gegensatz zu HKMTs neben ihrer katalytischen Domäne nur wenige weitere aktive Domänen (Bannister, et al., 2002; Biel, et al., 2005). Eine Form der Demethylierung von Argininresten ist die Desaminierung. Es erfolgt eine Entfernung der Methylierung durch die Umwandlung von methylierten Argininresten in Citrullin. Das Enzym Peptidyl-Arginin-Desaminase 4 (PADI4) kann an den Histonen H3 und H4 unmodifizierte und monomethylierte Arginine, nicht aber dimethylierte Arginine, in Citrullin umwandeln (Bannister & Kouzarides, 2005).

4.3. Interaktion zwischen DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen

Zwischen den einzelnen Histonmodifikationen und zwischen DNA-Methylierungen und Histonmodifikationen bestehen enge funktionelle Verknüpfungen (Knippers, 2006, S. 531). Durch die dynamische Interaktion zwischen DNA-Methylierungen und Histonmodifikationen können epigenetische Veränderungen verstärkt oder gehemmt werden (Tollefsbol, 2004, S. 4). Über die Vielzahl an Histonmodifikationen kann die Chromatinstruktur kontrolliert werden, durch den Crosstalk zwischen einzelnen Modifikationen wird die Kontrolle noch verfeinert. In Abbildung 7 sind einige Beziehungen zwischen den einzelnen Modifikationen der Aminosäureschwänze von den Histonen H2A, H2B, H3 und H4 dargestellt. Eine Modifikation wirkt sich nicht nur am gleichen Histon auf andere Modifikationen aus, sondern kann auch andere Histone beeinflussen (Bannister & Kouzarides, 2011).

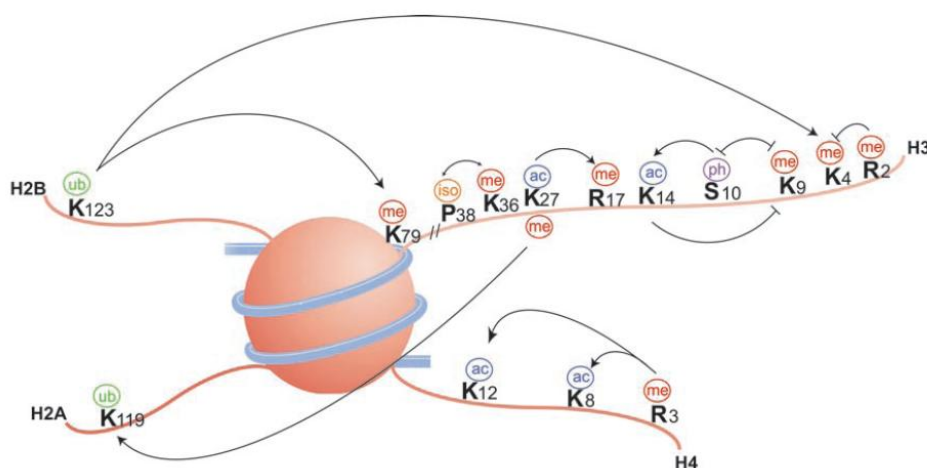


Abbildung 7: Crosstalk zwischen Histonmodifikationen (Bannister & Kouzarides, 2011). Histonmodifikationen können andere Modifikationen positiv oder negativ beeinflussen. Positive Einflüsse sind durch Pfeile, negative durch flachköpfige Verbindungen gekennzeichnet.

Der Crosstalk zwischen Histonmodifikationen läuft über verschiedene Mechanismen ab. Wird dieselbe Position von mehr als einem Signal gleichzeitig angesteuert, kann es zu einem Wettbewerb zwischen den Modifikationen kommen. Dies ist vor allem an Lysinen, welche acetyliert und methyliert werden können, von Bedeutung. Eine Modifikation kann außerdem auch von einer weiteren Modifikation abhängig sein. Darüber hinaus kann die Bindung eines Proteins an eine bestimmte Position durch Modifikationen der umliegenden Histone verhindert werden. Heterochromatin Protein 1 (HP1) bindet an H3K9me2 und H3K9me3, dies wird während der Mitose durch die Phosphorylierung von H3S10 unterbrochen. Zudem kann die Enzymaktivität durch die Modifikation des Substrats verändert werden. Außerdem kooperieren Histonmodifikationen, um spezifische Faktoren effizienter zu rekrutieren. PHF8 bindet spezifisch an H3K4me3, diese Interaktion wird durch eine Acetylierung von H3K9 und H3K14 noch verstärkt (Bannister & Kouzarides, 2011).

Zwischen DNA-Methylierung und Histonacetylierung, welche beide in die Regulation der Genexpression involviert sind, besteht eine Verbindung. Die Kommunikationswege zwischen den beiden epigenetischen Mechanismen scheinen in beide Richtungen zu verlaufen. Die Hypermethylierung von CpG-Inseln in Genpromotoren kann eine Deacetylierung der lokalen Histone auslösen, die Hypoacetylierung von Histonen hat einen Einfluss auf die DNA-Methylierung. Die hierarchische Ordnung der Ereignisse wird durch intrinsische Signale und Signale aus der Umwelt beeinflusst. Methylierte Cytosine binden an MeCP2, welche HDACs rekrutieren und eine Deacetylierung der Histone hervorrufen. Die Präsenz der beiden Effekte kann durch die Rekrutierung weiterer DNMTs noch verstärkt werden und zum Gensilencing führen. Andererseits könnte ebenso die Histonacetylierung eine DNA-Methylierung herbeiführen. Durch ein Ungleichgewicht zwischen HAT- und HDAC-Aktivität, welches durch endogene oder umweltbedingte Signale hervorgerufen wird, ergibt sich ein hypoacetylierter Zustand als erstes Ereignis des epigenetischen Gensilencing. Das hypoacetylierte Chromatin wird dann durch *de novo* DNMTs erkannt, welche CpG-Inseln methylieren und den Genpromotor stilllegen (Vaissiere, Sawan & Herceg, 2008).

Ebenso interagieren DNA-Methylierung und Histonmethylierung. Die DNA-Methylierung tritt mit unmethyliertem H3K4 und methyliertem H3K9 gemeinsam auf. Dabei haben LSD1 und 2 eine wichtige Rolle in der Erhaltung der DNA-Methylierung. Aufgrund des demethylierten H3K4 werden Loci⁸ für die DNMT3a *de novo* DNA-Methylierung

⁸ Ein Locus (pl. Loci) ist eine Region eines Chromosoms, mit dem ein physikalischer Zug, ein DNA-Marker, ein Allele oder ein Gen assoziiert werden kann. Er kann eine DNA-Sequenz, welche die Aktivität einer oder mehrerer Gene kontrolliert, sein (Gibron, 2009).

zugänglich, eine durch LSD-initiierte DNA-Methylierung kann erfolgen (Cheng & Blumenthal, 2010).

Histonacetylierung und Histonmethylierung sind Gegenspieler an manchen Aminosäureresten, gleiches gilt auch für Phosphorylierung und Methylierung. Eine Acetylierung von H3K9 und H3K14 führt zu einer aktivierten Transkription, eine Methylierung an der Position H3K9 kann die Bildung von Heterochromatin und eine verminderte Genexpression bewirken (Biel, et al., 2005). Die Methylierung von H3K9 kann die Phosphorylierung von H3S10 hemmen, das Zusammenspiel der beiden Modifikationen scheint ebenso für die Regulation der Transkription von Bedeutung zu sein (Choudhuri, et al., 2010). Phosphorylierung und Methylierung beeinflussen sich gegenseitig. Um aus einer repressiven H3K9 Methylierung zu einer aktiven Gentranskription zu gelangen, liegen viele repressive H3 Methylierungen nahe Serin- oder Threoninresten. In der Hypothese des binären Switch wird postuliert, dass die Phosphorylierung eine Bindung repressiver Proteine, welche Histonmethylierungen erkennen, blockiert und somit einen aktiven Genzustand herbeiführt (Biel, et al., 2005).

4.4. Chromatin-Remodeling

Chromatin-Remodeling beschreibt ATP-abhängige Veränderungen in der DNA-Histon Wechselwirkung, ohne kovalente DNA- oder Histonmodifikationen herbeizuführen. Die Chromatin-Remodeling-Faktoren (Remodeler) verwenden die Energie der ATP-Hydrolyse um verschiedene Reaktionen an den Nucleosomen zu katalysieren. Sie lassen sich in mehrere Untergruppen einteilen und besitzen alle eine Untereinheit mit ATPase-Funktion. Zu den Untergruppen gehören SWI/SNF, ISWI, CHD und INO80, die sich durch bestimmte Proteine unterscheiden. Chromatin-Remodeling-Faktoren können, wie in Abbildung 8 dargestellt, Nucleosomen entlang der DNA gleiten, Nucleosomen verschieben, austauschen oder entfernen und den Histon-DNA Kontakt unterbrechen (Burgio, Onorati & Corona, 2010; Knippers, 2006, S.400f.).

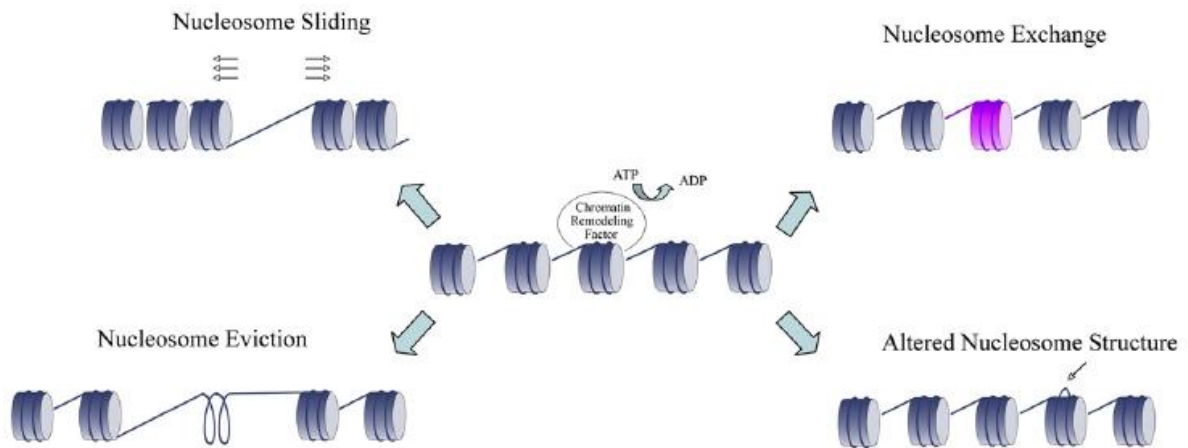


Abbildung 8: Chromatin-Remodeling Mechanismen (Burgio, et al., 2010)

Allen Aktivitäten gemeinsam ist die daraus resultierende veränderte Zugänglichkeit zur DNA. Dabei werden bestimmte DNA-Sequenzen für Transkriptionsfaktoren und andere Proteine zugänglich gemacht oder blockiert. Die Remodeler sind in verschiedene Prozesse der Initiation der Transkription oder des Chromatinaufbaus involviert (Burgio, et al., 2010; Knippers, 2006, S.400f.).

5. Untersuchungsverfahren in der Epigenetik

Zur Untersuchung epigenetischer Mechanismen kann eine Vielzahl verschiedener Methoden eingesetzt werden.

Die **Polymerasekettenreaktion**, PCR (*polymerase chain reaction*), ist eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz diverser Verfahren zur Untersuchung von DNA-Methylierungen und Histonmodifikationen. Sie ermöglicht den Nachweis und die Vermehrung von kurzen, spezifischen DNA-Sequenzen. Mit Hilfe des Enzyms DNA-Polymerase kann eine DNA-Sequenz zwischen zwei Oligonucleotid-Primern durch die Kettenreaktion millionenfach amplifiziert werden. Grundvoraussetzungen für den Einsatz der PCR-Methode sind die Kenntnis der Nucleotid-Sequenz auf beiden Seiten und der Einsatz geeigneter Nucleotide. Der Zyklus der PCR besteht aus drei Schritten. Im ersten Schritt, der Denaturierung, werden die beiden DNA-Stränge bei etwa 94°C getrennt. Im zweiten Schritt, der Hybridisierung, binden die Oligonucleotid-Primer an die komplementären Sequenzen der DNA. Im dritten Schritt, der DNA-Synthese, bindet das hitzeresistente Enzym Taq-Polymerase Nucleotide beginnend an den 3'-OH-Enden der Primer und synthetisiert komplementäre DNA-Sequenzen. Der gesamte Zyklus der Denaturierung, Hybridisierung und DNA-Synthese wird dann von neuem durchgeführt, wobei in jedem Zyklus die synthetisierte DNA-Menge des vorhergehenden Polymerisationszyklus verdoppelt wird. Zur Vervielfältigung ausgewählter DNA-Sequenzen werden meist 20 bis 30 Zyklen durchgeführt (Alberts, et al., 2005, S. 370; Knippers, 2006, S. 318f.).

5.1. Analyse der DNA-Methylierung

Es existieren mehrere Verfahren zur Analyse der DNA-Methylierung, wobei die einzusetzende Technik von diversen Faktoren wie der Anzahl der zu analysierenden DNA-Regionen oder der geforderten Spezifität abhängt (DeAngelis, et al., 2008). Die DNA-Methylierung kann basierend auf verschiedenen Prinzipien der Unterscheidung des Methylcytosins von Cytosin untersucht werden. Das erste Prinzip beruht auf der Anwendung von **methylierungssensitiver Restriktionsendonuklease**⁹, deren Aktivität durch die Präsenz einer Methylgruppe am Cytosin in CpG-Regionen beeinflusst wird. Das zweite Prinzip beruht auf der **Modifikation der DNA mittels Bisulfit**. Als drittes Prinzip gilt die Erkennung der methylierten Cytosine mit Hilfe von **5-Methylcytidin Antikörpern oder MBD-Proteinen**, die primär für genomweite Screeningverfahren eingesetzt werden. Viertens kann die Methylcytosinfraktion der gesamten genomischen DNA mit

⁹ „Nuclease, die ein DNA-Molekül an jeder Stelle zerschneiden kann, an der sich eine spezifische [...] Nucleotidsequenz befindet. Unterschiedliche Restriktionsnucleasen schneiden an verschiedenen Sequenzen.“ (Alberts, et al., 2005, S. 884)

Massenspektrometrie auf das globale Methylierungsniveau hin untersucht werden (Hattori & Ushijima, 2011, S. 125f.).

5.1.1. Einsatz methylierungssensitiver Restriktionsendonuclease

Einige Methoden zur Untersuchung der DNA-Methylierung basieren auf dem Einsatz von Restriktionsendonucleasen, welche sensitiv für methylierte Cytosine an der Spaltstelle sind. Das Digestionsmuster der Restriktionsendonuclease hängt vom Methylierungszustand der Spaltstelle ab und ist ein Indikator für das Methylierungsprofil der untersuchten Genomregion (Rauch & Pfeifer, 2011, S. 137). Der Großteil der methylierungssensitiven Enzyme wie zum Beispiel HpaII oder SmaI ist an methylierten CpG-Stellen inaktiv, MspI hingegen ist an nichtmethylierten CpG-Stellen inaktiv. Durch die Southern-Blot¹⁰ Hybridisierung kann eine unterschiedliche Spaltung nachgewiesen werden (Hattori & Ushijima, 2011, S. 125).

5.1.2. Bisulfitsequenzierung

Die Bisulfitmodifikation der DNA dient als Ausgangsbasis vieler Verfahren, um Veränderungen in den Methylierungsmustern zu erkennen (DeAngelis, et al., 2008). Die Bisulfitsequenzierung beruht darauf, dass durch Bisulfit unmethylierte Cytosine rasch in Uracil umgewandelt werden, methylierte Cytosine hingegen sehr langsam. Mit Hilfe von Primern in genomischen Regionen ohne CpG-Inseln wird die umgewandelte einzelsträngige DNA amplifiziert. Die PCR Produkte der mit Bisulfit behandelten DNA werden sequenziert, um den Methylierungszustand spezifischer Loci oder von ganzen Chromosomensegmenten durch Unterschiede in der DNA-Sequenz festzustellen (Hattori & Ushijima, 2011, S. 127f.; Rauch & Pfeifer, 2011, S. 140). Cytosine, welche nach der Bisulfitbehandlung noch bestehen, lassen sich als methylierte Cytosine identifizieren. Die Methode zeichnet sich durch ihre hohe Auflösung und positive Identifikation von 5-Methylcytosin aus (E. Li & Bird, 2007). Sie erlaubt eine von Position und Nachbarsequenz unabhängige Bestimmung der DNA-Methylierung (Doerfler, 2005).

5.1.3. Real-time MSP

Die real-time methylierungsspezifische PCR (MSP) kann zur Untersuchung des Methylierungsmusters von CpG-Bereichen eingesetzt werden. Die in der PCR verwendeten Primer sind spezifisch für methylierte oder unmethylierte Sequenzen. Sind Vorwärts- und Rückwärtsprimer-Regionen methyliert, ist die Methylierung der dazwischenliegenden CpG-Stellen wahrscheinlich. DNA-Moleküle, deren Methylierungsmuster an der Primerstelle ein Mosaik ist, werden nicht vervielfacht. In der

¹⁰ „Methode, bei der DNA-Fragmente [...] auf einem Papierblatt immobilisiert und dann mit einer markierten Nucleinsäuresonde nachgewiesen werden.“ (Alberts, et al., 2005, S. 885)

real-time MSP wird die Anzahl unmethylierter und methylierter DNA-Moleküle in Echtzeit untersucht. Durch den Vergleich der Amplifikation zwischen der untersuchten Stichprobe und Stichproben mit einer bekannten Anzahl an DNA-Molekülen kann die Menge der methylierten und unmethylierten DNA-Molekülen quantifiziert werden. Daraus kann das Methylierungsniveau bestimmt werden (Hattori & Ushijima, 2011, S. 129f.).

5.1.4. Methylierte DNA-Immunpräzipitation

Die Methode der methylierten DNA-Immunpräzipitation (MeDIP) untersucht methylierte DNA mit Hilfe eines Antikörpers, welcher 5-Methylcytosine erkennt (Minard, Jain & Barton, 2009). Die durch Sonikation erhaltenen Fragmente genomischer DNA werden mit anti-5mC Antikörpern angereichert. Die an die Antikörper gebundenen Fragmente werden mit Hilfe von Protein A/G Beads erfasst. Die isolierte DNA wird dann purifiziert, fluoreszent markiert und auf einen Mikroarray¹¹ hybridisiert oder mit Hilfe massiver Parallelsequenzierung analysiert (Rauch & Pfeifer, 2011, S.143).

5.2. Analyse von Histonmodifikationen

Zur Analyse von Veränderungen des Chromatins können verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Massenspektrometrie, die Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) (Mellor, Dudek & Clynes, 2008), DNaseI hypersensitive Assays oder die Verwendung des Deacetylierungsmittels Trichostatin A (TSA) werden zur Analyse von Histonmodifikationen verwendet (DeAngelis, et al., 2008).

Die **Massenspektrometrie** kann zur Entdeckung neuer Histonmodifikationen oder zur Feststellung, ob zwei Histonmodifikationen am selben Histonschwanz vorliegen und zur Darstellung der gegenseitigen Abhängigkeit von Modifikationen eingesetzt werden. Die Lage der modifizierten Histone im Genom kann jedoch nicht festgestellt werden.

ChIP Analysen geben Auskunft darüber, wo sich die modifizierten Histone im Genom befinden. Mit Hilfe von ChIP Analysen werden DNA-Protein Interaktionen gezeigt und sie ermöglichen die Untersuchung der Chromatinstruktur um eine spezifische DNA-Sequenz.

DNaseI hypersensitive Untersuchungen können zur allgemeinen Bestimmung von Chromatinveränderungen eingesetzt werden. DNaseI hypersensitive Positionen befindet sich meist in oder um Promotorregionen und ermöglichen die Kartierung aktiver und inaktiver Chromatinstrukturen.

Mit **TSA** kann die Rolle der Acetylierung in der Genregulation untersucht werden, da TSA in niedriger Konzentration HDACs inhibiert. (DeAngelis, et al., 2008; Mellor, et al., 2008)

¹¹ Objektträger, auf dem zahlreiche kurze DNA-Moleküle in einem geordneten Muster immobilisiert werden, wobei jedes DNA-Fragment als Sonde fungiert. Dadurch können die RNA-Produkte Tausender Gene gleichzeitig abgelesen werden (Alberts, et al., 2005, S. 870).

5.2.1. Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie basiert auf der Untersuchung der Masseunterschiede zwischen modifizierten und nichtmodifizierten Aminosäureresten. Sie ermöglicht im Gegensatz zu auf Antikörpern basierenden Verfahren die vollständige und gleichzeitige Darstellung zahlreicher Modifikationen auf einem Histonprotein, ohne zuvor die einzelnen Modifikationen zu kennen. Zur Entdeckung und zur Positionsbestimmung von Histonmodifikationen können die „Bottom Up“, die „Top Down“ oder die „Middle Down“ Analyse eingesetzt werden. Beim „Bottom Up“ Verfahren werden kleine Peptidstücke aufgetrennter oder purifizierter Histone, welche durch Enzyme verdaut wurden, untersucht. Die exakte Position und Sequenzinformation der Modifikation ergibt sich aus der Tandem-Massenspektrometrieanalyse der Peptide. In der „Top Down“ Methode werden die Massen der Histone und deren Modifikationsniveau direkt durch Massenspektrometrie-Profiling und Proteinfragmentierung gemessen. „Middle Down“ ist eine Variante der „Top Down“ Methode zur Untersuchung der Histonmodifikationen in den N-terminalen Regionen und wird zur Analyse großer Polypeptide eingesetzt. Zur Analyse dynamischer Histonveränderungen werden quantitative und semiquantitative Methoden wie die markierungsfreie Technik oder die stabile Isotopenmarkierung eingesetzt (K. K. Li, et al., 2010).

5.2.2. Chromatin-Immunpräzipitation

ChIP ist eine leistungsfähige Technik, um die Bindung bestimmter Proteine an DNA-Sequenzen und dynamische Histonmodifikationen in vivo zu untersuchen. Mit Hilfe von ChIP können Veränderungen an spezifischen Promotoren, Genen und Genomregionen genau kartiert werden. Histonmodifikationen im gesamten Genom können dargestellt werden. Mit dieser Technik werden Einblicke in die Genregulation in einem nativen Umfeld gewonnen (K. K. Li, et al., 2010).

In der konventionellen ChIP Analyse werden DNA-Protein Interaktionen durch die Behandlung mit einer chemischen Substanz wie Formaldehyd als Crosslinking-Mittel fixiert. Das vernetzte Protein/Chromatin wird durch Sonikation fragmentiert (Minard, et al., 2009). Dann wird der interessierende DNA-Proteinkomplex unter Verwendung eines spezifischen Antikörpers immunpräzipitiert. Nach der Immunpräzipitation können die DNA-Sequenzen, welche mit dem an den Antikörper gebundenen Protein assoziiert sind, über verschiedene Verfahren untersucht werden. Die Qualität der Antikörper ist für den erfolgreichen Einsatz des Verfahrens von hoher Bedeutung. Zur Isolation und Identifikation der DNA-Sequenzen wird der Crosslink aufgelöst. In Abbildung 9 sind die einzelnen Schritte der ChIP graphisch dargestellt (Albert & Meisterernst, 2007, S. 194;

Kouzarides & Berger, 2007). Es gibt mehrere Ansätze zur Erkennung der DNA-Sequenz in der ChIP, deren Einsatz sich nach der Fragestellung richtet. Die **quantitative PCR** Analyse mit spezifischen Primern ermöglicht die positionsspezifische Untersuchung der DNA (Mellor, et al., 2008). Ebenso kann sie für die Untersuchung der An- oder Abwesenheit einer vordefinierten Sequenz in der immunpräzipitierten DNA eingesetzt werden (Bernstein, Meissner & Lander, 2007). Die Kombination der ChIP Methode mit **real-time PCR (Q-ChIP)** ermöglicht die quantitative Messung der Menge an DNA, welche an spezifische Proteine gebunden ist (DeAngelis, et al., 2008).

Zur globalen Analyse erfolgt die ChIP-Auslesung auf genomischen Mikroarrays, **Chip on chip** genannt, oder mit der Parallelsequenzierung, welche **ChIPseq** genannt wird. In Abbildung 9 werden die Schritte der beiden Verfahren ChIP on chip und ChIPseq gezeigt (Mellor, et al., 2008).

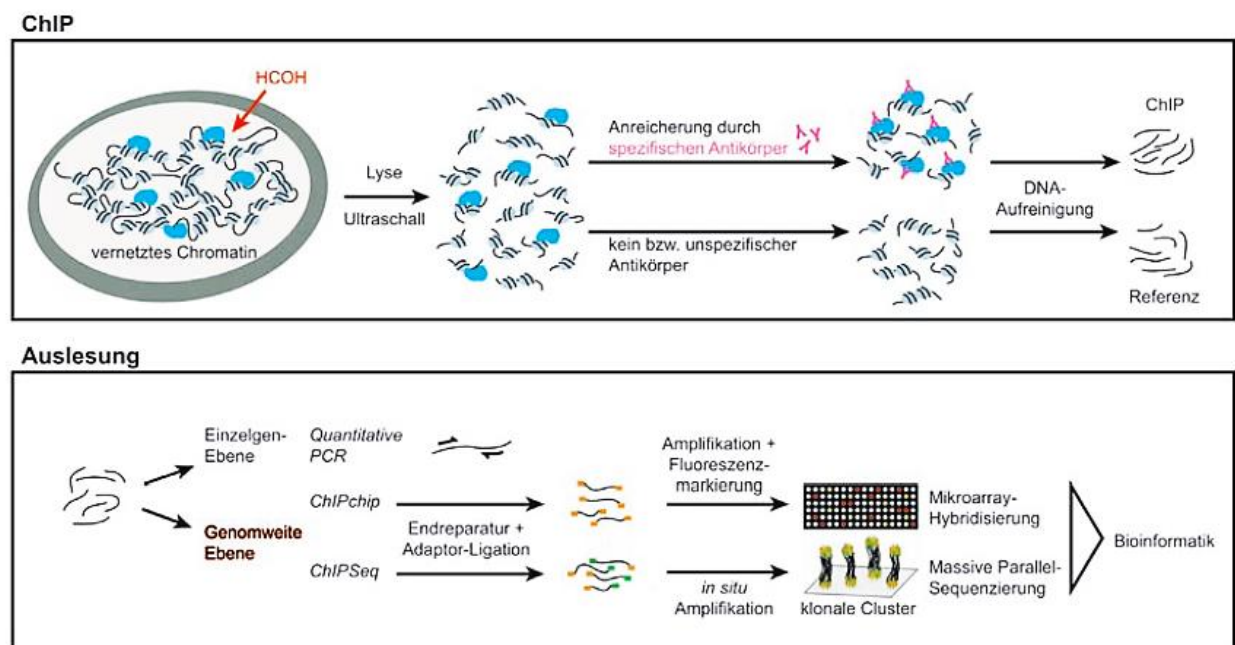


Abbildung 9: ChIP-Techniken im Überblick (Albert & Meisterernst, 2007). Darstellung der einzelnen Schritte (oben), Gegenüberstellung der Einzelgen-Ebene mit der quantitativen PCR und der genomweiten Ebene mit ChIP on chip und ChIPseq (unten).

ChIP on chip ist eine Kombination aus ChIP und Mikroarray (chips) Analyse genomischer DNA-Fragmente (Minard, et al., 2009). Im ChIP on chip Verfahren werden die isolierten DNA-Fragmente amplifiziert und mit Fluoreszenzmarkierungen versehen. Im Anschluss erfolgt die Analyse durch die Hybridisierung auf DNA-Mikroarrays. Je nach Mikroarray kann der Fokus auf spezifische genomische Elemente wie Promotoren gelegt werden oder die Analyse des gesamten Genoms erfolgen. Zur Untersuchung von Histonmodifikationen wird die mit histonspezifischen Antikörpern angereicherte ChIP- und

Kontroll-DNA mit unterschiedlichen Farben markiert (K. K. Li, et al., 2010). Regionen, welche in der immunpräzipitierten DNA im Vergleich zur Kontroll-DNA überrepräsentiert sind, können als epigenetisch modifiziert oder proteingebunden betrachtet werden, abhängig vom verwendeten Antikörper (Bock & Lengauer, 2008).

ChIPseq ist eine Kombination aus ChIP und Ultrahochdurchsatz-DNA-Sequenzierung (Minard, et al., 2009). Bei der massiven Parallelsequenzierung wird angereicherte ChIP-DNA direkt sequenziert. Die Sequenzen werden auf ein Referenzgenom kartiert, um die genomischen Koordinaten zu erhalten, welche den immunpräzipitierten Fragmenten entsprechen. Mit Hilfe der dekodierten Information können Bindungsstellen von Proteinen wie Transkriptionsfaktoren eindeutig zugeordnet werden (Albert & Meisterernst, 2007). ChIPseq ermöglicht die Auslesung mehrerer Millionen Sequenzen während eines Durchgangs. Im Vergleich zur ChIP on chip Methode hat die ChIPseq eine bessere Sensitivität und Skalierbarkeit, das Modifikationsniveau zwischen unterschiedlichen Genomregionen kann direkt verglichen werden (K. K. Li, et al., 2010).

Um verwendbare biologische Informationen aus der genomweiten ChIP on chip und der ChIPseq Analyse zu erhalten, werden Programme der Bioinformatik und Biostatistik zur Datenanalyse eingesetzt (K. K. Li, et al., 2010).

6. Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der Darstellung der epigenetischen Mechanismen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Gemäß Baldwin und Haddad (2010) scheinen im Anpassungsprozess an körperliche Aktivität im menschlichen Körper epigenetische Mechanismen eine wichtige Rolle zu spielen. Mit Hilfe der Analyse des aktuellen Forschungsstandes sollen sowohl die Bedeutung vom Einfluss körperlicher Aktivität auf epigenetische Veränderungen wie auch der mögliche Einfluss der Epigenetik auf eine Trainingsanpassung untersucht werden.

Zusätzlich zur Darstellung der aktuellen Forschungslage zu Epigenetik und körperlicher Aktivität wird die Skelettmuskulatur als essentieller Bestandteil in der Ausübung von Bewegung miteinbezogen. Die bestehenden Kenntnisse über die Bedeutung epigenetischer Mechanismen in der Skelettmuskulatur sollen untersucht werden. Hierbei interessieren alle Prozesse, die in der Anpassung an Training von Relevanz sein könnten wie auch Vorgänge und Signalwege im Skelettmuskel, die indirekt mit körperlicher Aktivität zusammenhängen oder in der Ausübung dieser aktiviert werden.

Das Verständnis epigenetischer Veränderungen könnte ein Schlüssel für das bessere Verständnis von Veränderungen der Leistungsanpassung auf Trainingsreize sein (Bloch, 2006).

7. Methodik

In diesem Kapitel wird die dem Auswahlprozess der Studien zugrunde liegende methodische Vorgangsweise dargelegt. Um einen umfassenden Überblick über die bestehende Forschungslage zu erhalten, wird die Suchstrategie beschrieben. Im Anschluss daran erfolgt eine Darstellung aller Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien. Zudem werden in einer graphischen Übersicht die Suchergebnisse und die Selektion der Studien nach den zuvor bestimmten Kriterien präsentiert. In Kapitel 8 erfolgt eine tabellarische Auflistung und nachfolgende Betrachtung aller eingeschlossenen Studien mit einer Zusammenfassung jener Parameter, die für die Forschungsfrage von Relevanz sind. Alle ausgeschlossenen Studien werden im Anhang unter Einbezug der Ausschlussgründe tabellarisch dargestellt.

7.1. Suchstrategie

Die Suche relevanter Studien erfolgte auf der Grundlage der elektronischen Literaturdatenbank PubMed. Die angewendete Suchstrategie basiert auf der Anwendung von Schlagwörtern (siehe Tabelle 1), welche durch Boolesche Operatoren verknüpft wurden. Zudem erfolgte eine manuelle Durchsuchung (hand searching) der Referenzen von Originalstudien und Reviews und eine gezielte Recherche in Fachzeitschriften, in welchen Studien zum Thema Epigenetik publiziert werden.

Tabelle 1: Treffer der Suche nach Schlagwörtern in PubMed

Suchvorgang	Schlagwörter	Treffer
#1	„epigenetic*“ OR „histone“ OR „chromatin remodeling“ OR „DNA methylation“	76350
#2	„phosphorylation“ OR „methylation“ OR „acetylation“	262574
#3	„exercise“ OR „sports“ OR „physical activity“ OR „endurance training“ OR „sprint training“ OR „strength training“ OR „resistance training“ OR „athlete*“ OR „skeletal muscle“ OR „striated muscle“	385174
#4	#1 und #2 und #3	295

Der in Tabelle 1 dargestellte Suchvorgang #4 mit der Kombination der Suchvorgänge #1, #2 und #3 bildet mit 295 Treffern die Ausgangsbasis für die Selektion der Studien anhand der nachfolgend definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

7.2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Studien

Die Recherche mit Schlagworten ergibt eine große Anzahl von möglichen Studien, wobei viele bereits auf Grund ihres Titels oder Abstracts durch die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden können. Für alle Studien, welche nach dem anfänglichen Screening eingeschlossen wurden, erfolgte eine genaue Betrachtung der einzelnen Ergebnisse. Alle Studien die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden zur Erstellung der Literaturübersicht herangezogen.

7.2.1. Studiendesign

Da zur Fragestellung der Epigenetik im Sport nicht ausreichend randomisierte kontrollierte Studien vorliegen, werden nichtrandomisierte Daten in die Übersichtsarbeit eingeschlossen. Es kann in dieser Arbeit demnach keine Einschränkung der Studien in Hinblick auf den Evidenzgrad erfolgen.

In den systematischen Review werden nur Originalarbeiten einbezogen. Reviews, Reports, Kommentare sowie Diskussionen werden aus der Ergebnisanalyse ausgeschlossen. Abstracts oder nichtpublizierte Untersuchungen mit ausreichend Informationen werden eingeschlossen.

Voraussetzung für den Einschluss der Studien ist eine Abfassung in deutscher, englischer oder französischer Sprache.

Zusammenfassend werden Studien mit folgendem Studiendesign eingeschlossen:

- Originalarbeiten
- Abstracts oder nichtpublizierte Untersuchungen mit ausreichend Information
- Deutsch-, englisch- oder französischsprachige Studien

7.2.2. Population

Um einen Überblick über alle aktuell bekannten epigenetische Mechanismen mit sportrelevantem Aspekt zu erhalten, werden Untersuchungen in Tieren wie auch Humanstudien eingeschlossen.

Studien, welche ihre Ergebnisse ausschließlich auf Analysen und Modifikationen von Zellkulturen stützen, werden vom systematischen Review ausgeschlossen.

Zusammenfassend werden Studien mit folgenden Populationen eingeschlossen:

- Tierstudien
- Humanstudien

7.2.3. Untersuchungsparameter

Die nachstehend genannten epigenetischen Mechanismen sind für den systematischen Review von Relevanz:

- DNA Methylierung
- Histon – Modifikationen
 - Acetylierung / Deacetylierung
 - Methylierung/ Demethylierung
 - Phosphorylierung/ Dephosphorylierung
- Chromatin-Remodeling

Mindestens einer der epigenetischen Mechanismen muss in der Studie untersucht werden, um die Studie in die Ergebnisanalyse einzuschließen. Der Punkt Acetylierung/Deacetylierung schließt Studien zur Untersuchung der Enzyme mit histonmodifizierender Wirkung ein.

Bei bestehender Untersuchung eines oder mehrerer epigenetischer Mechanismen werden die Studien auf ihre sportwissenschaftliche Relevanz hin überprüft. Es werden alle Studien eingeschlossen, welche eine Beziehung zwischen epigenetischen Modifikationen und körperlicher Aktivität untersuchen. Hierfür werden sowohl Studien mit direkter Trainingsintervention als auch Untersuchungen mit retrospektiver Erfassung der körperlichen Aktivität berücksichtigt. Parallel hierzu werden alle Studien in den systematischen Review eingeschlossen, welche epigenetische Mechanismen im Skelettmuskel untersuchen, die eine Rolle in der körperlichen Aktivität spielen können oder über Signalwege durch Training beeinflusst werden. Studien, welche Enzyme oder Signalwege im Skelettmuskel in einem epigenetischen Kontext untersuchen, werden ebenso wie Studien zum Metabolismus der Muskelzellen oder der Genexpression der Skelettmuskelzellen im adulten Muskel eingeschlossen.

Studien, welche nicht den festgelegten Untersuchungsparametern oder der Fragestellung entsprechen, werden aus der Analyse ausgeschlossen.

7.2.4. Suchresultate

Die Abbildung 10 zeigt die Anzahl der Suchresultate in PubMed und die daraus resultierende Anzahl an ein- und ausgeschlossenen Studien.

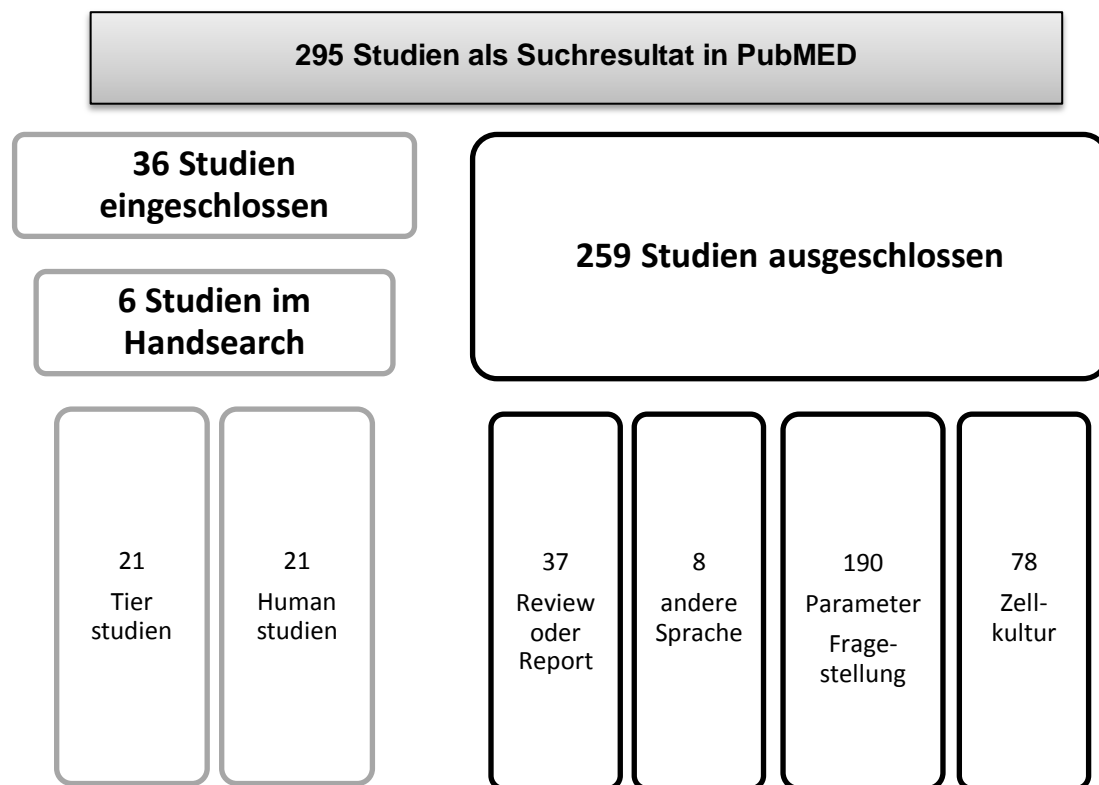
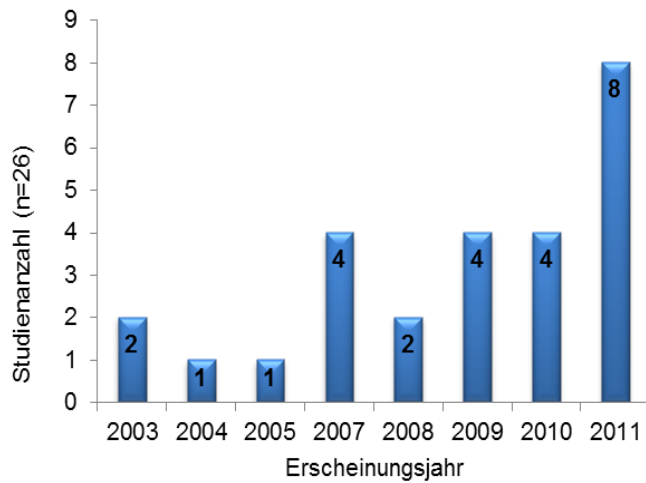


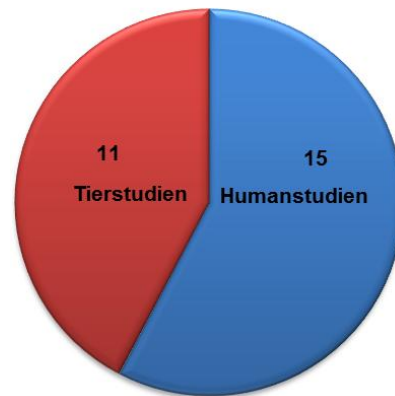
Abbildung 10: Ein- und ausgeschlossene Studien

Die Schlagwortsuche in PubMed ergab 295 Studien. Von diesen Studien wurden 36 Studien eingeschlossen, weitere 6 Studien wurden über die Durchsichtung von Referenzlisten, Reviews und Journals gefunden. Von den nun 42 eingeschlossenen Studien sind die Hälfte der Tierstudien und die Hälfte der Studien Humanstudien. Es wurden 259 Studien ausgeschlossen, davon 37, weil sie ein Review oder Report waren, 8, weil sie in einer anderen Sprache abgefasst waren, 190 aufgrund der untersuchten Parameter oder der Fragestellung und 79 Studien aufgrund einer Untersuchung in Zellkulturen. Eine Studie kann aufgrund eines oder mehrerer zutreffender Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden, aus diesem Grund ist die Summe der Ausschlusskriterien höher als die Anzahl der insgesamt ausgeschlossenen Studien. Im Folgenden ist das Suchergebnis getrennt nach der Untersuchung „körperliche Aktivität“ beziehungsweise „Skelettmuskel“ beschrieben.

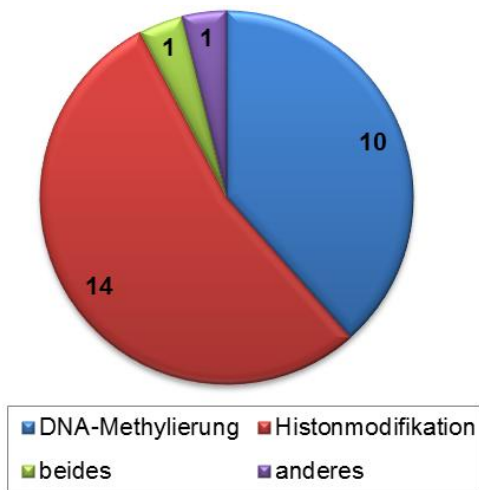
A) Erscheinungsjahr



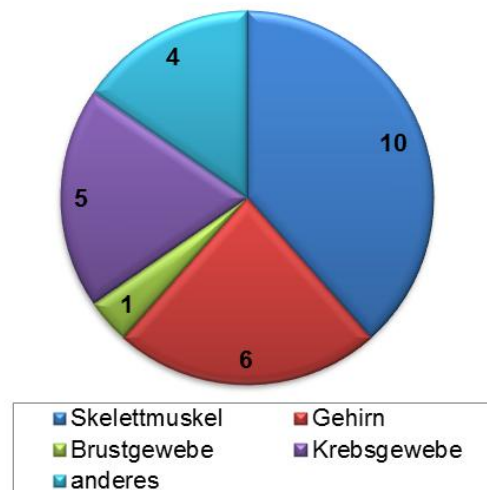
B) Studientyp



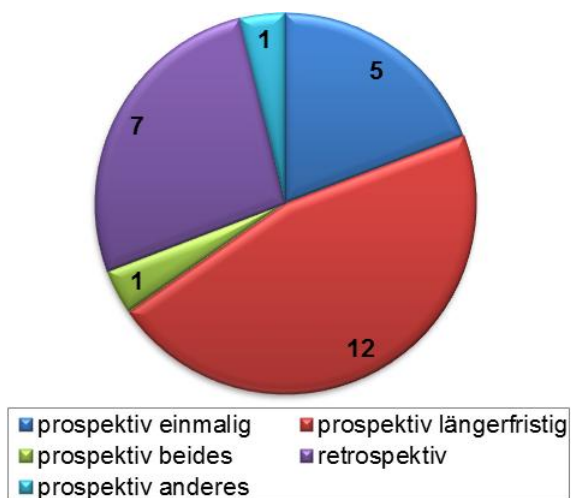
C) Epigenetik



D) Gewebe



E) Trainingsintervention



F) Sportart

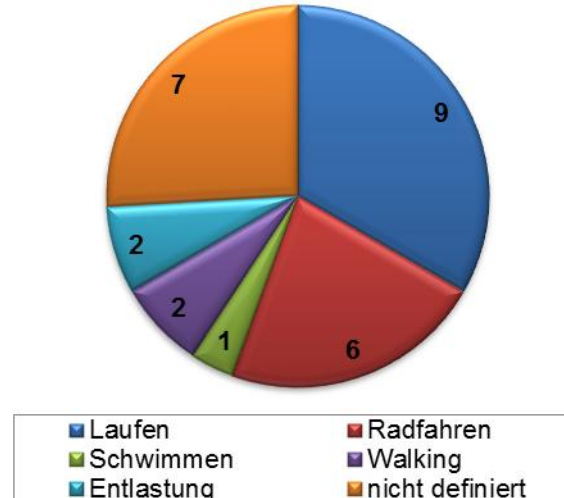
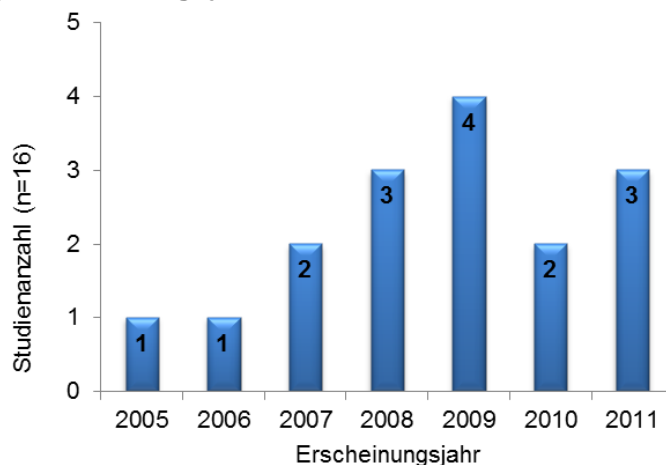


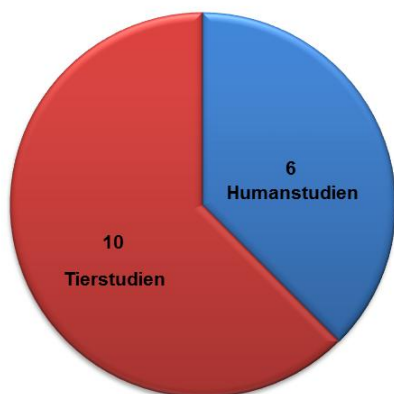
Abbildung 11: Darstellung der eingeschlossenen Studien mit Parameter „körperliche Aktivität“ (n= Studienanzahl)

In Abbildung 11 werden alle inkludierten Studien mit direktem Sportbezug nach den Aspekten Erscheinungsjahr, Studientyp, epigenetischer Forschungsparameter, Gewebe, Zeitspanne der Trainingsintervention und Art der Trainingsintervention dargestellt. Dabei zeigt sich, dass alle relevanten Studien innerhalb der letzten zehn Jahre publiziert wurden. Mit 15 Humanstudien überwiegt der Anteil an Untersuchungen an Menschen gegenüber jenen an Tieren. DNA-Methylierungen wurden in 11 Studien untersucht, Histonmodifikationen in 15 Studien. Der Skelettmuskel stellt das am häufigsten untersuchte Gewebe gefolgt vom Gehirn mit der Region des Hippocampus dar. Die Zeitspanne der Trainingsintervention ist in zwei Drittel der Studien längerfristig. Die hohe Anzahl an Studien mit der Aktivität Laufen ergibt sich durch die Interventionen in Tierstudien, welche das Laufrad als Bewegungsmittel einsetzen. In einer Studie bestand die Intervention aus Entlastung und nachfolgendem Training am Rad, dadurch ergibt sich die Anzahl 27. Nicht definiert sind die Sportarten in jenen Studien, welche retrospektiv das Sportverhalten über Fragebögen evaluierten.

A) Erscheinungsjahr



B) Studientyp



C) Epigenetik

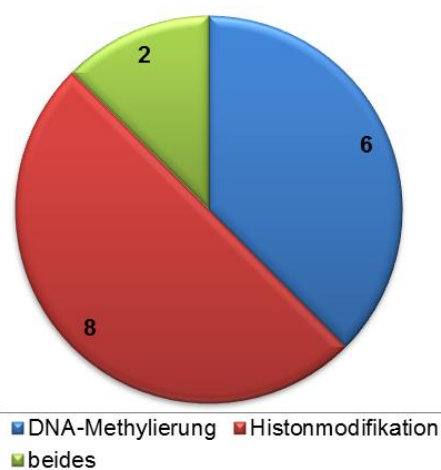


Abbildung 12: Darstellung der eingeschlossenen Studien mit Parameter „Skelettmuskulatur“, aber ohne Parameter „körperliche Aktivität“ (n= Studienanzahl)

In Abbildung 12 werden alle inkludierten Studien ohne direkte Sportintervention nach den Aspekten Erscheinungsjahr, Studientyp und epigenetischer Forschungsparameter dargestellt. Das untersuchte Gewebe ist in allen 16 Studien die Skelettmuskulatur. Dabei gilt wie auch für die Studien mit dem Parameter „körperliche Aktivität“, dass alle relevanten Studien innerhalb der letzten zehn Jahre publiziert wurden. Mit 10 Tierstudien überwiegt der Anteil an Untersuchungen an Tieren gegenüber jenen am Menschen, DNA-Methylierungen werden in 8 Studien untersucht, Histonmodifikationen in 10 Studien.

8. Eingeschlossene Studien

Die Ergebnisdarstellung der eingeschlossenen Studien ist in zwei Teile gegliedert. Der erste Teil enthält alle Studien, welche direkt einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Epigenetik herstellen, sie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Der zweite Teil umfasst alle Studien, welche epigenetische Mechanismen im Skelettmuskel untersuchen, die auch für die Ausübung körperliche Aktivität im weiteren Sinne eine Rolle spielen könnten oder deren Signalwege durch Sport beeinflusst oder reguliert werden können. Sie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Studienübersicht Epigenetik und körperliche Aktivität

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Coyle, Xie, Lewis, Bu, Milchgrub & Euhus, 2007)	Humanstudie 45 Frauen (43±7 Jahre), kaukasisch	DNA-Methylierung in Promotorregion von APC und RASSF1A Brustgewebe	Erfassung der körperlichen Aktivität in der Vergangenheit mittels Fragebogen (retrospektiv) Trend zu negativem Zusammenhang von lebenslanger körperlicher Aktivität, körperlicher Aktivität während der letzten 5 Jahre und während des letzten Jahres mit Hypermethylierung der APC Promotorregion, nicht aber der RASSF1A Promotorregion
(Hughes, Simons, van den Brandt, Goldbohm, de Goeij, de Bruine, van Engeland & Weijenberg, 2011)	Humanstudie 120 852 Personen zu Beginn im Jahr 1986, 603 Personen mit Dickdarmkrebs und 4631 Personen in Sub-Kohorten (55-69 Jahre), Niederlande	DNA-Methylierung in CpG-Inseln an 5 Markern: CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3 und SOCS1 - CpG Insel Methylator Phänotyp (CIMP) Tumorgewebe, Dickdarm	Erfassung der Sportausübung in der Jugend und der körperlichen Aktivität der letzten 7,3 Jahre mittels Fragebogen (retrospektiv) negative Korrelation zwischen CIMP-Tumor-Risiko und körperlicher Aktivität Keine negative Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Grad der körperlichen Aktivität und CIMP Tumor Trend, dass körperliche Aktivität stärker vor CIMP-high Tumoren schützt

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Slattery, Curtin, Sweeney, Levin, Potter, Wolff, Albertsen & Samowitz, 2007)	Humanstudie 2410 Personen mit Darmkrebs (30-79 Jahre), 1154 Kontrollpersonen, kaukasisch, hispanisch, afroamerikanisch	DNA-Methylierung in CpG-Inseln an 5 Markern: MINT1, MINT2, MINT31, p16, MLH1 - CIMP Tumorgewebe, Darm	Erfassung der körperlichen Aktivität in der Vergangenheit mittels Fragebogen (retrospektiv) Negativer Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und CIMP-low und CIMP-high Tumoren Kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Anzahl an methylierten Markern
(Slattery, Curtin, Wolff, Herrick, Caan & Samowitz, 2010)	Humanstudie 750 Personen mit Rektumkarzinom (30-79 Jahre), 1205 Kontrollpersonen, unterschiedliche Herkunft	DNA-Methylierung in CpG-Inseln an 5 Markern: MINT1, MINT2, MINT31, CDKN2A (p16), MLH1- CIMP Tumorgewebe, Rektum	Erfassung der körperlichen Aktivität vor 10 Jahren, 20 Jahren und im vergangenen Jahr mittels Fragebogen (retrospektiv) Kein signifikanter Zusammenhang zwischen CIMP-high Tumoren und körperlicher Aktivität
(Yuasa, Nagasaki, Akiyama, Hashimoto, Takizawa, Kojima, Kawano, Sugihara, Imai & Nakachi, 2009)	Humanstudie 106 Personen mit Magenkarzinom (45-80 Jahre), Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung von CDX2, BMP-2, p16, CACNA2D3, GATA-5 und ER Tumorgewebe, Magen	Erfassung der körperlichen Aktivität in der Vergangenheit mittels Fragebogen (retrospektiv) Höhere Methylierungshäufigkeit von CACNA2D3 bei Magenkarzinom-Patient(inn)en ohne körperlicher Aktivität in der Vergangenheit als bei Personen mit mehr als einer Stunde Bewegung pro Woche

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Zeng, Irwin, Lu, Risch, Mayne, Mu, Deng, Scarampi, Mitidieri, Katsaros & Yu, 2011)	Humanstudie 75 Frauen, 37 in Trainingsgruppe, 38 in Kontrollgruppe mit Brustkrebs (40-75 Jahre), randomisierte Auswahl von 12 Frauen aus jeder Gruppe, Herkunft unbekannt	Globale DNA-Methylierung des Genoms Tumorgewebe, Brust und peripheres Blut	6-monatiges moderates aerobes Ausdauertraining, 150min/Woche Walking am Laufband (prospektiv längerfristig) nach 6 monatigem aeroben Training am Laufband Veränderung der DNA-Methylierung in 43 Genen, 3 Gene in Bezug zu erhöhtem Überleben bei Brustkrebs, Tumorsuppressorgen L3MBTL1 Methylierung bei trainierten im Vergleich zu nicht trainierten reduziert
(Nakajima, Takeoka, Mori, Hashimoto, Sakurai, Nose, Higuchi, Itano, Shiohara, Oh & Taniguchi, 2010)	Humanstudie 34 junge Kontrollpersonen (18-22 Jahre), 153 ältere Kontrollpersonen (40-87 Jahre), 230 ältere Personen in Trainingsgruppe (41-86 Jahre), Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung in CpG-Insel an 7 Stellen des ASC Gens DNA-Methylierung an 6 Stellen des p15 Gens peripheres Blut	6-monatiges Ausdauertraining, Intervallwalking (3 min niedrige Intensität bei 40% der aeroben Kapazität, 3 min hohe Intensität bei 70% der aeroben Kapazität, mehrere Wiederholungen) , mind. 2x/Woche 26min (prospektiv längerfristig) Methylierung an allen 7 Stellen in der CpG-Insel des ASC Gens in der Trainingsgruppe mit 6-monatigem Walkingtraining höher als in Kontrollgruppe Arithmetisches Mittel der Methylierung aller 7 Stellen signifikant höher in der Trainingsgruppe

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Zhang, Cardarelli, Carroll, Zhang, Fulda, Gonzalez, Vishwanatha, Morabia & Santella, 2011)	Humanstudie 82 Frauen und 49 Männer (ab 45 Jahre), kaukasisch, hispanisch, afroamerikanisch	Globale DNA-Methylierung (LINE-1) des Genoms peripheres Blut	Erfassung des körperlichen Aktivitätslevels mittels Accelerometer an 3 Wochentagen und einem Tag des Wochenendes (retrospektiv) höhere globale DNA-Methylierung in LINE-1 bei Personen mit höherer (26-30min/Tag) als mit niedriger körperlicher Aktivität (≤10 min/Tag) Positiver Zusammenhang der DNA-Methylierung mit körperlicher Aktivität in Nicht-Hispanics, kein Zusammenhang bei Hispanics
(Egan, Carson, Garcia-Roves, Chibalin, Sarsfield, Barron, McCaffrey, Moyna, Zierath & O'Gorman, 2010)	Humanstudie 8 sedentäre Männer (24 ± 1 Jahre), Herkunft unbekannt	HDAC4, HDAC5, HDAC7 Phosphorylierung Skelettmuskel: M. vastus lateralis	2 isokalorische Trainingseinheiten (Verbrauch von 400kcal) im Abstand einer Woche: 40%(Low Intensity) und 80% (High Intensity) der VO₂peak am Fahrradergometer (prospektiv einmalig) Klasse II HDAC Phosphorylierung nach HI-Training um das Zweifache erhöht, nach LO-Training nicht erhöht HDAC Klasse II Signalweg beeinflusst PGC-1α Expression im Skelettmuskel
(McGee & Hargreaves, 2004)	Humanstudie 7 Männer (27 ± 3 Jahre), Herkunft unbekannt	Totales und nukleäres HDAC5, MEF-2 gebundenes HDAC5 Skelettmuskel: M. vastus lateralis	60min Belastung bei 74± 2% der VO₂peak, Fahrradergometer (prospektiv einmalig) Nach 60-minütiger Belastung erfolgt Trennung von HDAC5 von MEF-2 und Export aus Nucleus, Bindung von PGC-1α an MEF-2, Anstieg der totalen und nukleären p38 Phosphorylierung und Bindung an MEF-2 ohne Veränderungen in p38 Proteingehalt

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(McGee, Fairlie, Garnham & Hargreaves, 2009)	Humanstudie 9 Männer (23±1 Jahre), Herkunft unbekannt	H3K9, H3K14, H3K36 Acetylierung Globale HDAC-Aktivität Skelettmuskel: M. vastus lateralis	60min Belastung bei 74± 2% der VO₂peak, Fahrradergometer (prospektiv einmalig) Sofort nach 60-minütigem Radfahren keine Veränderung der H3K9, H3K14 Acetylierung, Erhöhung der H3K36 Acetylierung im M. vastus lateralis Export von HDAC4 und5 aus Nucleus während des Trainings
(Vissing, McGee, Roepstorff, Schjerling, Hargreaves & Kiens, 2008)	Humanstudie 9 Frauen (24±1 Jahre), 8 Männer (25±1 Jahre), Herkunft unbekannt	HDAC5 Skelettmuskel: M. vastus lateralis	90min Belastung bei 60% VO₂peak, Fahrradergometer (prospektiv einmalig) einmalige Ausdauerbelastung führt zu HDAC5 Phosphorylierung durch AMPK. HDAC5 im Nucleus wird freigesetzt von HDAC5-MEF2 Komplex und aus Zellkern transportiert. De-Repression von MEF2 ermöglicht Interaktion mit Coaktivatoren der Transkription und aktive Transkription
(Yu, Stepto, Chibalin, Fryer, Carling, Krook, Hawley & Zierath, 2003)	Humanstudie 6 ausdauertrainierte Radfahrer (27 ± 2 Jahre), Herkunft unbekannt	H3S10 Phosphorylierung Skelettmuskel: M. vastus lateralis	einmalige Belastung: Trainierte 8x5min bei 85% VO₂max, 60sek aktive Erholung, Untrainierte: 4x5min bei 85% VO₂max, 60sek aktive Erholung (prospektiv einmalig) H3S10 Phosphorylierung im M. vastus lateralis in Trainings- und Kontrollgruppe sofort nach Trainingsintervention ähnlich erhöht H3S10 Phosphorylierung in Ruhe höher bei trainierten Personen

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Alibegovic, Sonne, Hojbjerre, Bork-Jensen, Jacobsen, Nilsson, Faerch, Hiscock, Mortensen, Friedrichsen, Stallknecht, Dela & Vaag, 2010)	Humanstudie 20 Männer (24-27 Jahre), kaukasisch	DNA-Methylierung in Promotorregion von PPARGC1A Skelettmuskel: M. vastus lateralis	9 Tage Bettruhe , im Anschluss 4 Wochen Aufbautraining, 30 min/Tag, 6 Tage/Woche, 70% VO₂max am Fahrradergometer (prospektiv längerfristig) Trend in Richtung erhöhter DNA-Methylierung in der Promotorregion des PPARGC1A im Skelettmuskel nach 9-tägiger Bettruhe, positiver Zusammenhang zwischen DNA-Methylierung und PPARGC1A-Expression nach Entlastung Kein Zusammenhang zwischen DNA-Methylierung und PPARGC1A Expression nach 4-wöchigem Aufbautraining
(Terruzzi, Senesi, Montesano, La Torre, Alberti, Benedini, Caumo, Fermo & Luzi, 2011)	Humanstudie und Zellkultur 77 Eliteathlet(inn)en (23,4 ± 5.0 Jahre) 54 Personen (32 ± 8.1 Jahre) Kontrollgruppe, Herkunft unbekannt C2C12 Myoblasten	DNA-Methylierung von MTHFR, MTR, MTRR, BHMN, und CBS Gen Skelettmuskel	Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Eliteathlet(inn)en mit Leistungen, welche den weltbesten Resultaten in der jeweiligen Disziplin entsprechen (retrospektiv) Eliteathlet(inn)en besitzen DNA-Polymorphismen der DNA-Methylierungszyklusenzyme, welche zu erhöhter DNA-Hypomethylierung und DNA-Synthese führen DNA-Hypomethylierung in Myotuben in vitro führt zu erhöhtem Durchmesser und Länge der Muskelzellen.

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Bilang-Bleuel, Ulbricht, Chandramohan, De Carli, Droste & Reul, 2005)	Tierstudie männliche Wistar Ratten und C57BL/6 Mäuse (10–12 Wochen)	H3S10 Phosphorylierung Gehirn: Granularneuronen des Gyrus dentatus	4 Wochen Laufrad freiwillig (~4km/Nacht), (prospektiv längerfristig) Abnahme der H3S10 Phosphorylierung in den Neuronen des Gyrus dentatus nach 4-wöchigem freiwilligem Training
(Collins, Hill, Chandramohan, Whitcomb, Droste & Reul, 2009)	Tierstudie Männliche Sprague-Dawley Ratten (Alter unbekannt)	H3S10 Phosphorylierung, H3K14 Acetylierung Gehirn: Granularneuronen des Gyrus dentatus	4 Wochen Laufrad freiwillig (~4,7km/Nacht), (prospektiv längerfristig) Bei Aussetzung in einer neuen Umgebung stärkere Histon H3 Phospho-Acetylierung bei trainierten Tieren, bei erzwungenem Schwimmen fast doppelt so hohe H3S10p und K14ac in den Neuronen der ventralen Scheide des Gyrus dentatus bei trainierten Tieren als bei untrainierten
(Gomez-Pinilla, Zhuang, Feng, Ying & Fan, 2011)	Tierstudie Männliche Sprague-Dawley Ratten (3 Monate)	DNA-Methylierung in BDNF Promotor IV Exon Region H3 und H4 Acetylierung Gehirn: Hippocampus	1 Woche Laufrad freiwillig (~1,5km ± 0,15km/Tag), (prospektiv längerfristig) Methylierung der BDNF Promotor IV Region bei Ratten nach einwöchiger freiwilliger Bewegung geringer als bei sedentären Ratten H3 Acetylierung höher bei trainierten Tieren, keine Veränderung der H4 Acetylierung

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Parnpiansil, Jutapakdeegul, Chentanez & Kotchabhakdi, 2003)	Tierstudie Sprague–Dawley Ratten Mütter (8 Wochen), Nachkommen (0-47 Tage)	BDNF mRNA Expression Gehirn: Hippocampus	5 Tage, 30min/Tag Laufband , 20m/min, ~70%VO ₂ max (prospektiv längerfristig) Erhöhte BDNF mRNA der Nachkommen trainierter Mütter gleich nach der Geburt Verbesserung des räumlichen Lernens bei Nachkommen trainierter Mütter
(Fischer, Sananbenesi, Wang, Dobbin & Tsai, 2007)	Tierstudie CK-p25 Tg Mäuse (11 Monate)	Histon H3 global, H3K4 Methylierung, H3K9, H3K14, H4K5, H4K8, H4K12 und H4K18 Acetylierung Gehirn: Hippocampus und Cortex	4 Wochen Laufrad freiwillig (prospektiv längerfristig) Anstieg der Acetylierung von H3K9 und H3K14 und H4K5, H4K8 und H4K12 im Hippocampus und H3K9 und H4K5 im Cortex und der Methylierung von H3K4 im Cortex nach vierwöchiger Lebensraumbereicherung mit körperlicher Aktivität
(Elsner, Lovatel, Bertoldi, Vanzella, Santos, Spindler, de Almeida, Nardin & Siqueira, 2011)	Tierstudie Männliche Wistar Ratten (2-3 Monate)	Globale HDAC Aktivität, HAT-Aktivität an Histon H3 und H4 Gehirn: Hippocampus	1x20 Minuten Laufrad (6.7m/min für ersten 4min, 15m/min für 12min, 6.7m/min für letzten 4min) 14 Tage, 20min/Tag Laufrad (ersten Einheiten 6.7m/min 2min, 10m/min 4 min, 15m/min 8min, 6.7m/min 2min; dann 6.7m/min 4 min, 15m/min 12min, 6.7m/min 4min) (prospektiv einmalig und längerfristig) Nach 20-minütiger Belastung zeigt sofort und 1 Stunde nach dem Training niedrigere globale HDAC- Aktivität, erhöhte HAT-Aktivität an H4, nicht an H3, Anstieg des HAT:HDAC Verhältnisses Keine Veränderungen der HAT und HDAC-Aktivität nach 14-tägiger Trainingsintervention

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Potthoff, Wu, Arnold, Shelton, Backs, McAnally, Richardson, Bassel-Duby & Olson, 2007)	Tierstudie und Zellkultur Transgene Mäuse, Knockout Mäuse, (8-10 Wochen) C2C12 Myoblasten	HDAC Klasse II Skelettmuskel: M extensor digitorum longus, M. gastrocnemius, M. plantaris, M. vastus lateralis	4 Wochen Laufrad freiwillig (prospektiv längerfristig) Level der HDAC Klasse II ist in langsamen Muskelfasern niedriger als in schnellen, mRNA höher in langsamen Muskelfasern HDAC Klasse II verhindern Bildung von langsamen Muskelfasern durch Repression der MEF2-Aktivität
(Zhou, Leeman & Amar, 2011)	Tierstudie C57BL/6J Mäuse (Alter unbekannt)	H3K9 Acetylierung in den Promotorregionen für iNOS, TNF, IL-10 und TLR2 in Knochenmarksmakrophagen	4 Wochen, 5 Tage/Woche, 1h/Tag am Vormittag, 12m/min am Laufband (prospektiv längerfristig) Knochenmarksmakrophagen (BMM) von adipösen Mäusen zeigen reduzierte H3K9ac, nach 4-wöchiger moderater körperlicher Aktivität ist Reduzierung in Promotoren für TNF und IL-10 aufgehoben Nach Virusinfektion erhöhte H3K9ac in Promotoren für TNF, iNOS, IL-10 in adipösen trainierten Mäusen höher als in adipösen Mäusen, die H3ac am Promotor für TLR2 wurde nicht wiederhergestellt

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Gong, Xie, Zhang, Yao & Zhang, 2011)	Tierstudie trainierte Mäuse mit AMPK α 2-Überexpression, trainierte AMPK α 2 Knockout Mäuse, trainierte Wildtyp-Mäuse	HDAC5 Skelettmuskel: M. tibialis anterior	28 Tage erzwungenes Laufradtraining (prospektiv längerfristig) Keine Auswirkungen von Hemmung oder Überexpression von AMPK α 2 auf HDAC5 Bindung an MEF2 nach 28 Tagen Training. 35% geringerer HDAC5 Proteingehalt im Zellkern von trainiertem Muskel mit AMPK α 2 Überexpression.
(Pandorf, Haddad, Wright, Bodell & Baldwin, 2009)	Tierstudie Weibliche Sprague-Dawley Ratten (Alter unbekannt)	H3ac am 2. Intron und H3K4me3 in Typ I, IIa, IIx und IIb MHC Genen Skelettmuskel: M. plantaris, M. soleus und entlasteter M. soleus	7 Tage Entlastung der Hinterbeine (prospektiv längerfristig) Erhöhte H3ac an IIb und IIx MHC Gen im schnellen Plantaris im Gegensatz zu langsamen Soleus mit deacetyliertem H3 Nach Inaktivität erhöhte H3ac an IIx und IIb MHC Genen und Deacetylierung von H3 an Typ I MHC Gen im entlasteten Sol H3K4me3 erhöht an IIx und IIb Gen im Pla relativ zum Sol, korrespondiert mit Transkriptionsaktivität der MHC Gene H3K4me3 an I MHC korrespondiert mit Transkription, Trimethylierung im Sol höher als Pla Typ IIb und IIx MHC Transkription korrespondiert mit erhöhter H3K4me3 in diesen Genen

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Intervention/ Ergebnisse
(Smith, Kohn, Chetty & Ojuka, 2008)	Tierstudie Wistar Ratten (4 Wochen)	Histon H3K9,H3K14ac um MEF2 Bindestelle am Glut4 Promotor Skelettmuskel: M. triceps	an 2 aufeinander folgenden Tagen intermittierendes Training: 5x17 min Schwimmen, dazwischen 3 min Pause (prospektiv kurzfristig) Intermittierendes Schwimmtraining führt zu einer erhöhten Histon H3 Acetylierung in der Umgebung der MEF2 Bindestelle am Glut4 Promotor im Trizepsmuskel sofort nach der Belastung

Tabelle 3: Studienübersicht Epigenetik und Skelettmuskulatur

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Barres, Osler, Yan, Rune, Fritz, Caidahl, Krook & Zierath, 2009)	Humanstudie 15 Männer mit normaler Glucosetoleranz (NGT), (57±2 Jahre); 8 Männer mit verringerter Glucosetoleranz (IGT), (60±2 Jahre); 15 Männer mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), (59±2 Jahre), Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung in der PGC-1α Promotorregion Skelettmuskel: M. vastus lateralis	Untersuchung der PGC-1α Promotormethylierung im Skelettmuskel von Personen mit normaler Glucosetoleranz oder T2DM PGC-1α Promotor im Skelettmuskel von T2DM Personen hypermethyliert im Vergleich zu NGT Personen. PGC-1α mRNA Gehalt in T2DM Personen war um 38% reduziert und korrelierte negativ mit der Promotormethylierung. PGC-1α Promotormethylierung korreliert negativ mit der mitochondrialen DNA.
(Brons, Jacobsen, Nilsson, Ronn, Jensen, Storgaard, Poulsen, Groop, Ling, Astrup & Vaag, 2010)	Humanstudie 20 Männer mit niedrigem Geburtsgewicht, 26 Männer mit normalem Geburtsgewicht, Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung des PPARGC1A Promotors an 4 CpG-Stellen DNA-Methylierung des NDUF6 Promotors Skelettmuskel: M. vastus lateralis	Untersuchung der Genexpression und DNA-Methylierung von PPARGC1A und dem NDUF6 Promotor bei Personen mit niedrigem und normalem Geburtsgewicht während Kontroll- und fettreicher Ernährung DNA-Methylierung in PPARGC1A Promotorregion nach Kontrolldiät bei Personen mit niedrigem Geburtsgewicht höher als bei Personen mit normalem Geburtsgewicht, nach fettreicher Überernährung Anstieg von PPARGC1A Methylierung nur bei Personen mit normalem Geburtsgewicht, NDUF6 stärker methyliert als PPARGC1A, keine Veränderungen der DNA-Methylierung in Zusammenhang mit Geburtsgewicht in NDUF6.

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Kulkarni, Salehzadeh, Fritz, Zierath, Krook & Osler, 2011)	Humanstudie 33 Personen T2DM, 79 Personen normale Glucosetoleranz (NGT), 61±5 Jahre randomisierte Zuordnung zu Trainingsgruppe und Kontrollgruppe (23 Männer NGT, 17 Männer T2DM) Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung des PDK4 Promotors Skelettmuskel: M. vastus lateralis	Bestimmung der Expression und Regulation mitochondrialer Enzyme (u.a. PDK4, PDK2) im Skelettmuskel von Personen mit normaler Glucosetoleranz oder T2DM Trainingsgruppe: 5 Stunden/Woche Nordic Walking, 4 Monate Methylierung des PDK4 Promotors bei T2DM Patienten reduziert, parallel zu erhöhter Expression durch Trainingsintervention PDK4 mRNA Expression nur in NGT Personen erhöht, PDK2, MCD1 und CPT1b unverändert
(Ling, Poulsen, Simonsson, Ronn, Holmkvist, Almgren, Hagert, Nilsson, Mabey, Nilsson, Vaag & Groop, 2007)	Humanstudie 110 jüngere Zwillinge: 60 Männer, 50 Frauen (28.0 ±1.9 Jahre), 86 ältere Zwillinge: 38 Männer, 48 Frauen (62.4 ±2.0 Jahre) Herkunft unbekannt	DNA-Methylierung in NDUF6, UQCRB und PGC-1α Promotorregion Skelettmuskel: M. vastus lateralis	Bestimmung der Beziehung zwischen epigenetischen Faktoren und der Expression von NDUF6, UQCRB und PGC-1α und des Einflusses des Alters Erhöhte DNA-Methylierung von NDUF6 mit Alter. Grad der DNA-Methylierung korrelierte negativ mit der NDUF6 Expression Kein Unterschied in DNA-Methylierung des UQCRB Promotors zwischen jüngeren und älteren Zwillingen, Methylierung in beiden Gruppen sehr niedrig Kein altersabhängiger Unterschied in der DNA- Methylierung des PGC-1α Promotors, keine Korrelation zwischen DNA-Methylierung und PGC- 1α Expression

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Rönn, Poulsen, Hansson, Holmkvist, Almgren, Nilsson, Tuomi, Isomaa, Groop, Vaag & Ling, 2008)	Humanstudie Zwillinge 10 von 110 jüngeren: 60 Männer, 50 Frauen (28±1.9 Jahre) 10 von 86 älteren: 38 Männer, 48 Frauen (62.4±2.0 Jahre) kaukasisch	DNA-Methylierung in COX7A1 Promotorregion Skelettmuskel: M. vastus lateralis	Evaluierung des Einflusses der DNA-Methylierung auf die COX7A1 Expression im Skelettmuskel und der Assoziation mit dem Altern und Risiko von T2DM. DNA-Methylierung des COX7A1 Promotors in Skelettmuskel älterer verglichen mit jüngeren Zwillingen erhöht, korreliert negativ mit COX7A1 mRNA Expression zu. Transkriptionsniveau wurde mit erhöhter Glucoseaufnahme und VO ₂ max assoziiert.
(McGee, van Denderen, Howlett, Mollica, Schertzer, Kemp & Hargreaves, 2008)	Humanstudie und Zellkultur 5 Männer (23± 2 Jahre), Herkunft unbekannt	H3K9, H3K14 Acetylierung, HDAC5 Skelettmuskel	Untersuchung der molekularen Mechanismen der Regulation der Glut4 Expression im Skelettmuskel AMPK reguliert Glut4 Transkription durch HDAC5, Überexpression von HDAC5 unterdrückt Glut4 Genexpression, HDAC Inhibition erhöht Glut4 Genexpression. HDAC5 Phosphorylierung an S259 und S498 bewirkt Bindung an 14-3-3 Isoform und H3K9 und K14 Acetylierung. MEF2 vermittelte Transkription und Reduktion der HDAC5 Bindung an Glut4 Promotor und HDAC5 Export aus Nucleus.

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Nikoshkov, Sunkari, Savu, Forsberg, Catrina & Brismar, 2011)	Tierstudie 5 männliche und weibliche C57BL/KsJm/Leptdb (db/db) Mäuse (Versuchsgruppe) und 5 normale Mäuse (Kontrollgruppe) (31 Wochen alt)	DNA-Methylierung der Promotorregionen Insr, Igf1, Igf1r Skelettmuskel: M. quadriceps femoris	Untersuchung der Promotormethylierung von Insr, Igf1 und Igf1r im Skelettmuskel normaler und diabetischer db/db, weiblicher und männlicher Mäuse Keine Unterschiede in der Insr Promotormethylierung im Skelettmuskel, keine Igf Promotormethylierung im Skelettmuskel Bei männlichen diabetischen db/db Mäusen ist die Promotormethylierung von Igf1r um das 7.4 fache erhöht, das mRNA Niveau um das 1.8 fache niedriger.
(McKinnell, Ishibashi, Le Grand, Punch, Addicks, Greenblatt, Dilworth & Rudnicki, 2008)	Tierstudie und Zellkultur Pax7-null Mäuse (4 Wochen) C2C12 Myoblasten	H3K4 Trimethylierung, H3K9 Dimethylierung in Myf5 Region Skelettmuskel	Untersuchung der Rolle von Pax7 in der Satellitenzellenfunktion Pax7 induziert Chromatinmodifikationen, welche die transkriptionelle Aktivierung von Targetgenen stimulieren, die in der Regulation des Eintritts in die myogene Entwicklung wirken

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Amat, Solanes, Giralt & Villarroya, 2007)	Tierstudie und Zellkultur männliche Sprague-Dawley Ratten (8–10 Wochen) C2C12 Mäusemyoblasten L6 Rattenmyoblasten	H3ac, H4ac im UCP3 Promotor HAT und HDAC Skelettmuskel: M. gastrocnemius	Untersuchung metabolischer und stressinduzierter Signale im Skelettmuskel, die die UCP3 Transkription regulieren Interaktion von Regulationsfaktoren p300 und HDACs moduliert die Wirkung der Glucocorticoide auf die UCP3 Gentranskription positiv bzw. negativ. SIRT1 ist ein Repressor der UCP3 Genexpression als Antwort auf die Präsenz von Glucocorticoiden. Eine Cotransfektion mit HDAC1 Expressionsvektor reduziert H3 und H4ac im UCP3 Promotor und supprimiert den Glucocorticoideffekt.
(Gillespie, Le Grand, Scime, Kuang, von Maltzahn, Seale, Cuenda, Ranish & Rudnicki, 2009)	Tierstudie und Zellkultur p38γ +/+ und p38γ -/- C57BL/6 Mäuse (Alter unbekannt) C2C12 Myoblasten und C3H10T1/2 Fibroblasten	H3K9 Dimethylierung im Myogenin-Promotor Skelettmuskel: M. tibialis anterior	Untersuchung der Funktion von MAPK p38γ im Skelettmuskel H3K9me2 in Verbindung mit einem negativen Effekt von p38γ auf die Genexpression von Myogenin. KMT1A Methyltransferase wird an Promotor rekrutiert
(Méjat, Ramond, Bassel-Duby, Khochbin, Olson & Schaeffer, 2005)	Tierstudie [nur Abstract]	Histonacetylierung, HDAC9 Skelettmuskel	Untersuchung der Mechanismen der Umwandlung elektrischer Aktivität in eine Transkriptionsantwort Chromatinacetylierung im Skelettmuskel durch motorische Innervation kontrolliert HDAC9 Transkriptionsrepressor nach Denervierung herunterreguliert, Up-Regulation der Chromatinacetylierung und AChR Expression

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Palacios, Mozzetta, Consalvi, Caretti, Saccone, Proserpio, Marquez, Valente, Mai, Forcales, Sartorelli & Puri, 2010)	Tierstudie und Zellkultur C57/Bl6 oder mdx Mäuse (5 Wochen)	H3K27, H3K4 Trimethylierung, H3K9, H3K14 Acetylierung an PRE und Promotorregion von Pax7 Skelettmuskel: M. quadriceps femoris	Untersuchung, wie Regenerationssignale in epigenetische Information, die die Genexpression kontrolliert, umgewandelt werden Anstieg der H3K27me3 in der regulatorischen Region von Pax7 während Stammzellendifferenzierung Abnahmen der H3K4me3 und H3K9ac, H3K14ac während Umwandlung der Myoblasten in Myotuben Verringerte H3K27me3 und erhöhte H3K9, H3K14ac als Reaktion auf p38 Blockade, H3K4me3 nicht feststellbar
(Ryu, Yoo, Kang, Park, Joe & Chung, 2011)	Tierstudie C57BL/6J Mäuse (4,30,60,100 Wochen)	DNA-Methylierung der Promotorregionen von 7 Wnt- Antagonisten H3K4, H3K9, H3K27, H4K20, H4K20 Trimethylierung H3 und H4 Acetylierung an Promotorregionen von 7 Wnt- Antagonisten Skelettmuskel	Untersuchung der Veränderungen im Wnt Signaling im Skelettmuskel während der Lebensdauer der Maus DNA-Methylierungsmuster im Altersverlauf stabil, hauptsächlich unmethylierte Promotorregionen Erhöhte Anreicherung von H3K4me3, H3K9/18ac und H4ac nimmt mit Alter in allen Promotorregionen der Wnt-Antagonisten ab, H4K20me3 war erhöht in erwachsenem und altem Muskel, H3K27me3 war stabil über die Lebenszeit. Keine Veränderung von H3K9me3 in allen Altersgruppen

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Tang & Goldman, 2006)	Tierstudie und Zellkultur Erwachsene Mäuse Primärer Muskel, C2C12 Zellen	HDAC-Aktivität Skelettmuskel: M. tibialis anterior	Untersuchung der Mechanismen der Verknüpfung der Muskelaktivität mit der Genexpression HDAC-Aktivität ist für Mgn und die Mgn-abhängige Geninduktion im inaktiven Muskel erforderlich, HDAC scheint zu Unterdrückung von Dach2 zu führen, welcher in aktivem Muskel exprimiert wird. Dach2-Expression ist in denerviertem Muskel stark verringert.
(Tateishi, Okada, Kallin & Zhang, 2009)	Tierstudie 16 Jhdm2a -/- Knockout Mäuse, 10 Jhdm2a +/+ Mäuse (4 Wochen - 16 Wochen)	H3K9 Methylierung an PPAR Responsive Element (PPRE) Skelettmuskel: M. soleus	Untersuchung der Rolle von Jhdm2a in der Regulation metabolischer Genexpression und Resistenz gegen Adipositas Level der H3K9me2 an der Region von PPRE des PPARG Gens ist signifikant erhöht in Jhdm2a Knockout Muskel Bindung von Jhdm2a an PPRE des UCP1 Gens senkt H3K9me2 und erleichtert Rekrutierung von PPARG und RXRA und ihre Coaktivatoren PGC1a CBP/p300 und Src1 an PPRE

Autor(in)/Jahr	Studientyp/Stichprobe	Epigenetischer Mechanismus/ Gewebe	Untersuchung/ Ergebnisse
(Yoon, Choo, Yoo, Kang & Chung, 2007)	Tierstudie 10 C57B1/6J Mäuse, (4,15,30,40 und 100 Wochen)	H3, H4 Acetylierung H3K4me2, H3K9me3, HDAC1 in der RhoB Promotorregion Skelettmuskel	Untersuchung der epigenetische Regulation der RhoB Transkription im Altersverlauf Abnahme der RhoB Transkription im Skelettmuskel im Altersgang H3K4 Methylierung nimmt mit Alter im Skelettmuskel ab, H3K9 Methylierung nimmt zu. Veränderungen in der RhoB Transkription scheinen nicht auf Promotormethylierung begründet Bei jungen Tieren war HDAC1 nicht an CCAAT Boxen gebunden, im Alterungsprozess war HDAC1 direkt an CCAAT Boxen gebunden, altersabhängige Reduktion von RhoB mRNA Level durch HDAC1 Bindung, führt zu Heterochromatinumwandlung an RhoB Promotor

8.1. Epigenetik und körperliche Aktivität

Ein neues Forschungsfeld der Sportwissenschaft eröffnet sich durch die Untersuchung epigenetischer Mechanismen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Die aktuell vorliegenden Studien untersuchen den Einfluss körperlicher Aktivität in der Vergangenheit oder die Auswirkungen einer oder mehrerer Trainingsinterventionen auf die DNA-Methylierung, auf Modifikationen der Histone oder auf histonmodifizierende Enzyme in unterschiedlichen Geweben. Die epigenetischen Mechanismen werden im Rahmen von Nagetierstudien und Humanstudien analysiert.

8.1.1. Gehirn, Epigenetik und körperliche Aktivität

In sechs Studien wurde körperliche Aktivität und ihr zugrunde liegende epigenetische Modifikationen im neuropsychologischen Kontext analysiert. Dabei wurde der Schwerpunkt auf die Gehirnareale Hippocampus und Cortex gelegt. Der Hippocampus, ein Teil des Großhirns, spielt eine wichtige Rolle im räumlichen Lernen und für das Gedächtnis (Parnpiansil, et al., 2003). Der Gyrus dentatus als Teil des Hippocampus besitzt die Fähigkeit zur strukturellen Reorganisation als Reaktion auf Umweltstimuli, diese Fähigkeit wird als Neuroplastizität bezeichnet. Er ist für die Erinnerungsbildung, Stress und Depression von Bedeutung (Bilang-Bleuel, et al., 2005).

In Fischer, et al. (2007) wurden die Effekte der Lebensraumbereicherung (*environmental enrichment*), wozu die freiwillige Bewegung gezählt wird, in Hinblick auf die ihr zugrunde liegenden molekularen Veränderungen in Nervenzellen bei Nagetieren mit Hirnatrophie untersucht. Durch die Lebensraumbereicherung konnte eine Verbesserung des assoziativen und räumlichen Lernens, des Langzeitgedächtnis und des Copings erzielt werden. Diese Auswirkungen wurden mit epigenetischen Veränderungen im Hippocampus und im Cortex in Verbindung gebracht. Die Analyse der Modifikationen erfolgte ausgehend von der Annahme, dass eine Lebensraumbereicherung Transkriptionsprogramme anregt, welche zu einer Aktivierung von Genen der neuronalen Plastizität und folglich zu einer Erhöhung der Neuroplastizität im Gehirn führen. Die Monomethylierung von H3K4 und die Acetylierung von H3K9 und H3K14 sowie die Acetylierung von H4K5, H4K8, H4K12 und H4K18 wurden im Hippocampus und im Cortex vor Beginn der Intervention, nach drei Stunden, 24 Stunden und zwei Wochen gemessen. Dabei konnte ein Anstieg der Acetylierung von H3K9 und H3K14 und H4K5, H4K8 und H4K12 im Hippocampus und H3K9 und H4K5 im Cortex und der Methylierung von H3K4 im Cortex beobachtet werden. Die Chromatinmodifikationen setzten innerhalb von drei Stunden ein und bestanden zumindest zwei Wochen. Sie können nicht direkt alleinig der körperlichen Bewegung zugeschrieben werden, da zu einer Lebensraumbereicherung

auch weitere Reize wie soziale und visuelle Stimuli zählen. Allerdings zeigen Fischer et al. (2007), dass eine Veränderung des Lebensstils mit körperlicher Aktivität die kognitiven Fähigkeiten verbessern kann (Kaliman, Parrizas, Lalanza, Camins, Escorihuela & Pallas, 2011).

Bilang-Bleuel, et al. (2005) beobachteten die Auswirkungen regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die Phosphorylierung der Histone H3S10 im Gehirn. Diese epigenetische Modifikation in den Granularzellen des Gyrus dentatus, welche möglicherweise die Genexpression bei neuroplastischen und kognitiven Reaktionen reguliert, wurde untersucht. Bei psychologischen Stimuli mit hoher Stresskomponente wie der Konfrontation mit dem Feind oder erzwungenem Schwimmen kam es zu einer Erhöhung der Histon H3S10 Phosphorylierung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu wirkte sich vierwöchige freiwillige Bewegung in einer signifikanten Abnahme der Histon H3S10 Phosphorylierung aus. Die epigenetischen Veränderungen lassen sich mit geringerem Stress und weniger Angst bei Tieren, welche freiwillig über einen längeren Zeitraum körperlich aktiv waren, vereinbaren. Die Untersuchungen zur Reaktion auf eine Veränderung der Umwelt und erzwungenem Schwimmen als Auslöser von psychologischem Stress wurden von Collins, et al. (2009) in Hinblick auf einen Einfluss von körperlicher Bewegung in Zusammenhang mit epigenetischen Mechanismen erweitert. Dabei wurde davon ausgegangen, dass Chromatinmodifikationen in den Neuronen des Hippocampus in die Veränderung der Genexpression involviert sind. Die Regulation der Genexpression ist für die physiologische und funktionelle Anpassung von Neuronen zur kognitiven Verarbeitung von stressreichen Ereignissen verantwortlich. Wurden die Ratten einer neuen Umgebung ausgesetzt, wobei größtenteils passive Copingstrategien angewendet werden konnten, führte dies zu einer signifikanten Erhöhung der H3S10 Phosphorylierung und der H3K14 Acetylierung in den Neuronen des Gyrus dentatus. Beide epigenetischen Modifikationen werden mit der Transkriptionsaktivierung durch die lokale Lockerung verdichteter Chromatinstrukturen in Verbindung gebracht. Bei trainierten Ratten war die Histon H3 Phospho-Acetylierung stärker als bei nichttrainierten Ratten. Zugleich wurden bei den trainierten Tieren auch andere verhaltensbezogene Copingstrategien beobachtet als bei der Kontrollgruppe. Trainierte Tiere kehrten in einer fremden Umgebung im Gegensatz zur Kontrollgruppe bald zu ihrem normalen Tagesverhalten zurück, die sedentäre Gruppe erforschte während der gesamten Testzeit die Umgebung. Wurden die Ratten zum Schwimmen in einem Becken ohne Fluchtmöglichkeit gezwungen, rief dies bei sedentärer und trainierter Gruppe gleiches Verhalten hervor. Bei einer Testwiederholung nach 24 Stunden zeigten trainierte Ratten höheres Immobilitätsverhalten, welches als Anpassung zur Steigerung

des Überlebens angesehen wird. Diese Verhaltensantwort korrelierte mit Veränderungen der Histon H3 Acetylierung an Lysin 14 und Phosphorylierung an Serin 10. In der trainierten Gruppe war die H3S10p und H3K14ac im dorsalen Blatt des Gyrus dentatus fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Die epigenetischen Veränderungen in den Granularzellen bei trainierten im Vergleich zu untrainierten Ratten tragen über neuroplastische Prozesse im Hippocampus zur Manifestierung von Erinnerungen bei. Sie stehen in Zusammenhang mit einer besseren Stressbewältigung bei körperlich Aktiven als Folge gesteigerter kognitiver Fähigkeiten, Impulsivität und geringerer Angst.

Der *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) ist ein Regulator der synaptischen Plastizität im Gehirn und wird im Hippocampus mit den Funktionen des Lernens und Gedächtnis assoziiert. Körperliche Aktivität und BDNF-Genexpression werden mit einer depressionsmindernden Wirkung und einer Förderung der kognitiven Leistung in Verbindung gebracht. Der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Neuroplastizität scheint zum Teil über epigenetische Modifikationen der BDNF-Genexpression im Hippocampus zu erfolgen (Gomez-Pinilla, et al., 2011). Zur Erforschung, wie sportliche Aktivität auf die Regulation von BDNF über epigenetische Mechanismen wirkt, untersuchten Gomez-Pinilla, et al. (2011) den BDNF Exon IV Promotor in Hinblick auf DNA-Methylierung und Histonmodifikationen. Einwöchiges körperliches Training führte zu einer signifikant reduzierten DNA-Methylierung an der CpG -148 Bp Stelle, einer der sechs untersuchten CpG-Inseln direkt stromaufwärts des Transkriptionsstarts. Die CpG -148 Bp Stelle, an welche MeCP2 bindet, zeigte die stärkste Methylierung bei sedentären Tieren. MeCP2 kann die BDNF Expression durch die Bindung an methyliertes Chromatin regulieren und die Transkription von Promotor IV unterdrücken. Körperliche Aktivität führt zu einer Erhöhung der Phosphorylierung von MeCP2 und folglich zur Trennung vom BDNF Promotor, welches die BDNF Transkription ermöglicht. Bei trainierten Tieren konnte eine höhere BDNF mRNA Expression in Exon IV und eine vermehrte Präsenz des BDNF Proteins als bei untrainierten festgestellt werden. Zudem wurde gezeigt, dass das Histon H3, welches mit der BDNF Exon IV Promotorregion verknüpft ist, in der trainierten Gruppe im Vergleich zur sedentären Gruppe stärker acetyliert und das Verhältnis von Histon H3ac zu totalem Histon H3 deutlich erhöht war. Im Gegensatz dazu wurden zwischen der Acetylierung beider Gruppen auf Histon 4 keine epigenetischen Modifikationen festgestellt. HDAC5 scheint in die BDNF-Genregulation involviert zu sein, in der trainierten Gruppe war der mRNA Anteil und Proteinanteil von HDAC5 reduziert. Zudem waren nach dem Training Calcium/calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII) und *cAMP response element binding protein* (CREB) erhöht. Beide Faktoren sind in die Signalübertragung, über welche neurale Aktivität epigenetische Mechanismen zur

Stimulation der BDNF Transkription ansteuert, involviert. Epigenetische Modifikationen als Mechanismen, durch welche Training mentale Gesundheit fördert und Depression, Angstleiden oder andere neurologische Störungen mindert, sind demnach von Bedeutung. Die neuroprotektiven Eigenschaften von körperlicher Aktivität wurden von Elsner, et al. (2011) in Hinblick auf eine Beziehung von Sport mit Chromatin-Remodeling untersucht. Wie auch Gomez-Pinilla, et al. (2011) untersuchten sie die Histon H3 und Histon H4 Acetylierung im Hippocampus, welche durch die HAT- und HDAC-Aktivität reguliert werden. Die Effekte zweier Trainingsinterventionen, einerseits eines einmaligen Laufradtrainings, andererseits einer zweiwöchigen täglichen Laufeinheit, sofort, eine Stunde und 18 Stunden nach der Intervention auf die HAT- und HDAC-Aktivität wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Das HAT-HDAC System stellt ein mögliches molekulares Bindeglied zwischen körperlicher Aktivität und der Genexpression dar. Nach einer einzelnen Trainingseinheit war sofort und eine Stunde danach die HDAC-Aktivität niedriger als in der Kontrollgruppe, die zweiwöchige Intervention zeigte keine Effekte auf die HDAC-Aktivität im Hippocampus. Die HAT-Aktivität nach einer Einheit war an Histon H4, aber nicht an Histon H3 sofort und nach einer Stunde erhöht, ebenso wie bei der HDAC-Aktivität zeigten sich keine langfristigen Effekte. Das Verhältnis von HAT:HDAC war sowohl an H3 als auch H4 nach einer Trainingseinheit kurzfristig erhöht, was als Indikator für eine Hyperacetylierung der Histone gilt. Das Gleichgewicht HAT:HDAC unterlag einem zirkadianen Rhythmus und war am frühen Morgen signifikant niedriger als am Nachmittag.

Kaliman, et al. (2011) ordneten eine Studie von Parnpiansil, et al. (2003) dem Entwurf der generationsübergreifenden Auswirkungen sportbedingter epigenetischer Modifikationen zu. Die Nachkommen der während der Schwangerschaft mit submaximaler Intensität trainierten Tiere wiesen am Tag der Geburt eine höhere BDNF mRNA Expression im Hippocampus auf als die Kontrollgruppe, 28 Tage nach der Geburt war diese niedriger. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Nachkommen von trainierten Müttern eine Verbesserung des räumlichen Lernens, welches aus einer erhöhten BDNF mRNA Expression im Hippocampus resultierte. Diese Ergebnisse weisen möglicherweise auf eine durch Training während der Schwangerschaft hervorgerufene epigenetische Vererbung von Merkmalen auf nachfolgende Generationen hin.

Die angeführten Studien zeigen kurzfristige Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Genexpression in Hippocampus und Cortex durch epigenetische Modifikationen.

8.1.2. Krebs, Epigenetik und körperliche Aktivität

Das epigenetische Gen-Silencing ist ein Mechanismus in der Entstehung von Tumoren. Sechs Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen epigenetischen Modifikationen bei verschiedenen Krebsformen und körperlicher Aktivität.

Yuasa, et al. (2009) analysierten den Methylierungszustand von sechs mit der Tumorgenese im Magen assoziierten Genen: CDX2 (*caudal type homeobox transcription factor 2*), BMP2 (*bone morphogenetic protein 2*), CACNA2D3 (*calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 3*), p16-INK4A, GATA5 und ER (*estrogen receptor*). Bei in der Vergangenheit körperlich inaktiven Magenkarzinom-Patient(inn)en wurde eine höhere Methylierungshäufigkeit von CACNA2D3 festgestellt als bei Personen mit mehr als einer Stunde Bewegung pro Woche in der Vergangenheit. Es kann demnach ein Einfluss körperlicher Aktivität auf den veränderten Methylierungszustand bestimmter Gene und auf die Entwicklung von Krebs bestehen.

In Slattery, et al. (2007) wurde die Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem CpG Insel Methylator Phänotyp (CIMP) bei Darmkrebspatient(inn)en untersucht. Bei diesem Phänotyp sind zahlreiche CpG-Inseln methyliert und Tumorsuppressorgene deaktiviert. Die fünf CpG-Inselmarker MINT1, MINT2, MINT31, p16 und hMLH1 wurden auf ihre Methylierung überprüft. Körperliche Aktivität wurde sowohl mit CIMP-low Tumoren mit null oder einem methylierten Marker und CIMP-high Tumoren mit zwei oder mehr methylierten Markern negativ assoziiert. Ein Muster zwischen der körperlichen Aktivität und der Anzahl an methylierten Markern wurde nicht beobachtet. In einer darauf folgenden Studie untersuchten Slattery, et al. (2010) den Einfluss des Grades körperlicher Aktivität auf die Methylierung der CpG-Inselmarker bei Personen mit Rektumkarzinom. Weder bei Frauen noch bei Männern wurde eine Verbindung zwischen dem Grad der körperlichen Aktivität und CIMP-high Tumoren beobachtet. Hughes, et al. (2011) fragten ebenfalls nach einem Zusammenhang zwischen CIMP bei Rektumkarzinompatient(inn)en und verschiedenen Stufen körperlicher Aktivität. Sie untersuchten die Methylierung der CpG-Inselmarker CACNA1G, Insulin-like growth factor (IGF) 2, NEUROG1, RUNX3 und SOCS1. Es bestand keine umgekehrte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Grad der körperlichen Aktivität und dem Auftreten von CIMP-Tumoren allgemein. Der Grad der körperlichen Aktivität hatte keine Auswirkungen auf eine unterschiedliche Entstehung von CIMP-high oder CIMP-low Tumoren und zwischen der Anzahl der methylierten Marker und körperlicher Aktivität bestanden keine klaren Beziehungen.

Die Methylierung der Promotorregion des APC und des RASSF1A Gens in nicht-malignem Brustgewebe gilt als Indikator für Brustkrebsrisiko. Coyle, et al. (2007) zeigten

einen Trend in Richtung negativem Zusammenhang zwischen lebenslanger körperlicher Aktivität, körperlicher Aktivität während der letzten 5 Jahre und während des letzten Jahres und der Hypermethylierung der APC Promotorregion. Eine Beziehung zwischen der Methylierung der RASSF1A Promotorregion und körperlicher Aktivität wurde nicht festgestellt. Nakajima, et al. (2010) suchten ebenfalls nach einem Zusammenhang zwischen Methylierung und körperlicher Aktivität. Nach einem sechsmonatigen aeroben Trainingsprogramm konnten sie keine Veränderung der Methylierung von p15, einem Tumorsuppressorgen, feststellen.

Eine verminderte Methylierung repetitiver Sequenzen im menschlichen Genom wie der *long interspersed nuclear elements* (LINE-1) gilt als Indikator für ein erhöhtes Krebsrisiko. Zhang, et al. (2011) fanden eine höhere globale DNA-Methylierung in Leukozyten bei Personen mit höherer körperlicher Aktivität verglichen mit Personen mit niedriger körperlicher Aktivität. Die Ergebnisse waren nach Anpassung in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch nicht signifikant. Einzig bei Nicht-Hispanics bestand ein positiver Trend zum Zusammenhang zwischen dem Niveau der körperlichen Aktivität und der globalen DNA-Methylierung, geringe körperliche Aktivität führte zu erhöhtem Auftreten einer globalen Hypomethylierung.

Zeng, et al. (2011) untersuchten die Veränderungen der genomweiten DNA-Methylierung in Leukozyten des peripheren Blutes von Brustkrebspatientinnen durch ein sechsmonatiges Ausdauertrainingsprogramm. Hierbei identifizierten sie 43 Gene, sechs der Gene wurden signifikant mit dem Überleben der Patientinnen assoziiert. IFT172, EPS15 und PPP2R3A korrelierten positiv mit den Überlebenschancen, eine höhere Expression dieser Gene ging mit besseren Überlebenschancen einher. Jedoch war der Einfluss von Training auf die Methylierung der Gene in keine Richtung eindeutig. An GLUD1, L3MBTL1 und MSX1 wurden nach der Trainingsintervention eine reduzierte Methylierung, eine erhöhte Genexpression sowie erhöhte Überlebenschancen festgestellt. L3MBTL1 ist als Tumorsuppressorgen in die Krebsbildung involviert. In der Trainingsgruppe kam es zu einer Abnahme der L3MBTL1-Methylierung, in der Kontrollgruppe hingegen zu einer Zunahme, gleiches galt für MSX1. Außerdem wurde die Methylierung im Tumorgewebe untersucht, die MSX1 Promotormethylierung war gering, die L3MBTL1-Methylierung hoch und in umgekehrter Beziehung zur Genexpression. Eine hohe L3MBTL1-Methylierung stand in Bezug zu einem leicht erhöhten Risiko des Brustkrebstodes, jedoch war der Bezug nicht signifikant. Es sind Trends in Richtung eines negativen Zusammenhangs zwischen spezifischer Genmethylierung, körperlicher Aktivität und Krebserkrankung erkennbar, jedoch liegen keine eindeutig signifikanten Werte vor.

8.1.3. Immunsystem, Epigenetik und körperliche Aktivität

Moderate körperlicher Aktivität kann die Immunabwehr stärken. Dabei scheint die Aktivierung oder Stillschaltung von Genen, welche in der Immunabwehr eine wichtige Rolle spielen, durch körperliche Aktivität über epigenetische Mechanismen beeinflusst zu werden.

Im Immunsystem kann Adipositas eine Störung der Immunreaktion auslösen. Zhou, et al. (2011) untersuchten Signalwege, über welche die Wiederherstellung der gestörten Immunreaktion in adipösen Mäusen erfolgt. In Knochenmarksmakrophagen (*bone marrow-derived macrophages*) war bei adipösen Tieren die H3K9 Acetylierung im Bereich der Promotoren für den Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-10 (IL-10) und *Toll-like Rezeptor 2* (TLR2) reduziert. Durch moderates vierwöchiges Ausdauertraining und kontrollierte Ernährung konnte die verminderte Histonacetylierung im Bereich von TNF und IL-10 wieder erhöht werden, die H3K9 Acetylierung in der Promotorregion von TLR2 blieb unverändert niedrig. Wurden die Makrophagen adipöser Mäuse mit einem Parodontitis verursachenden Virus infiziert, kam es zu einer Verringerung der H3 Acetylierung an den Promotoren für TNF, iNOS, IL-10 und TLR2 und einer Abnahme der Rekrutierung von NF- κ B. Mit Ausnahme der reduzierten H3ac an TLR2 konnten durch moderate Bewegung die Histonmodifikationen wieder rückgängig gemacht werden. Eine mögliche Ursache für die verringerte H3ac könnten epigenetische Modifikationen der Genpromotoren hervorgerufen durch freie Fettsäuren und dem TNF sein. Die Histonacetylierung scheint für die geregelte Funktion des Immunsystems eine wichtige Rolle zu spielen. Körperliche Aktivität in Kombination mit einer geregelten Ernährung kann über epigenetische Modifikationen zu einer Verringerung pro-inflammatorischer Vorgänge beitragen.

Ein für das Immunsystem bedeutendes Protein ist das *apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain* (ASC). Es ist ein Mediator in der Signalübertragung von Inflamationsprozessen, welches Procaspase-1 aktiviert und bei der Induktion von IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 und TNF wie auch in der Funktion der angeborenen Immunität eine Rolle spielt. Die Methylierung an sieben Stellen in der CpG-Insel der ASC Promotorregion an Exon 1 war in der Trainingsgruppe nach einem sechsmonatigen Ausdauertraining an sechs der sieben Stellen signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Im Altersvergleich war die ASC-Methylierung in der jungen Kontrollgruppe höher als in der älteren Kontrollgruppe, was auf eine Zunahme der Genexpression im Alter hinweist. Zudem korrelierte die ASC-Methylierung in der Trainingsgruppe positiv mit der Anzahl an Trainingstagen. Nakajima, et al. (2010) zeigen in dieser Studie, dass

moderates längerfristiges Training durch die Methylierung des ASC-Gens den altersbezogenen Anstieg pro-inflammatorischer Cytokine abschwächt.

8.1.4. Skelettmuskulatur, Epigenetik und körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität ruft im Skelettmuskel Prozesse hervor, welche über diverse Signalwege gesteuert werden. Dabei wird der Epigenetik eine Funktion in der Aktivierung oder Stillschaltung von Skelettmuskelgenen zugeschrieben.

Posttranslationale Modifikationen im Skelettmuskel sind für die Erklärung der muskulären Insulinresistenz von Bedeutung. Glucose wird in der Muskelzelle zur Energiegewinnung verwendet, dabei wird sie über die Glycolyse oder die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien umgewandelt. Ein wichtiges Gen zur Regulation der oxidativen Phosphorylierung ist der *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha* (PPARGC1A, auch PGC-1 α), dessen Expression bei Diabetes herunterreguliert ist. Nach neuntägiger Bettruhe war die DNA-Methylierung in der Promotorregion des PPARGC1A im M. vastus lateralis an drei CpG-Inseln erhöht, wobei diese Erhöhung an - 816 Bp signifikant war. Nach einem vierwöchigen Aufbautraining zeigte sich ein Trend zur Rückkehr zu den Ausgangswerten vor der Entlastungsphase in zwei der drei CpG-Inseln. Zwischen Methylierung und mRNA Expression von PPARGC1A bestand vor der Ruhigstellung ein negativer Zusammenhang, welcher nach der Ruhigstellung positiv war. Nach dem Ausdauertraining zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mehr. Möglicherweise besteht ein Effekt körperlichen Trainings auf die Entstehung epigenetischer Modifikationen, welche sich auf das Risiko, eine Insulinresistenz im Skelettmuskel zu entwickeln, auswirken (Alibegovic, et al., 2010).

Intermittierendes Training hat bei Ratten einen Einfluss auf die Histonacetylierung (Smith, et al., 2008) der Histone innerhalb des Glucosetransporter 4 (Glut4) Gens. Das Glut4 Protein hat eine wichtige Aufgabe im Glucosetransport im Skelettmuskel. Dabei kann durch Training die Transkription des Glut4 Gens aktiviert und die Präsenz des Proteins im Muskel gesteigert werden. Eine erhöhte Transkription erfolgt aufgrund der Bindung des MEF2 und des Glut4 Enhancer Factor (GEF) an Bindungsstellen des Glut4 Gens. Die Bindung des MEF2 Transkriptionsfaktors wird über eine Aktivierung des CaMK II – Signalweges reguliert. Der durch körperliche Aktivität hervorgerufene Anstieg der Glut4 Expression wird durch die CaMK II Aktivität während der körperlichen Aktivität beeinflusst. Zusätzlich kommt es zur Hyperacetylierung der Histone H3K9 und H3K14 an der Bindestelle von MEF2 am Glut4 Promotor sofort nach intermittierendem Schwimmtraining. Eine gesteigerte Acetylierung der Histone wird mit leichter Zugänglichkeit zu den Bindungsstellen an der Promotorregion assoziiert. Eine Aktivierung von CaMK II durch

Training scheint erforderlich, damit MEF2A an den Glut4 Promotor binden kann. Die epigenetischen Modifikationen an den Histonen übernehmen eine wichtige Funktion in der Steuerung der Glut4 Genexpression.

Durch körperliche Aktivität werden neben CaMK II auch die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK) und MAPK-Substrate wie MSK1 und MSK2 im Skelettmuskel aktiviert, welche mit epigenetischen Mechanismen in Verbindung stehen. Die MAPK- und MSK-Aktivität stieg nach Training an, wobei ihr Anstieg bei Untrainierten höher war als bei Trainierten. Diese Prozesse als Antwort auf körperliche Aktivität scheinen an Veränderungen in den Histonen gekoppelt zu sein. In Ruhe zeigte sich eine leicht höhere H3S10 Phosphorylierung im M. vastus lateralis bei Hochleistungsathleten als bei nichttrainierten Personen. Nach einer einmaligen intermittierenden Trainingsbelastung bei 85% der VO₂max erfolgte sowohl bei der trainierten als auch der nichttrainierten Gruppe ein Anstieg der H3S10 Phosphorylierung um das 1,8 beziehungsweise 1,9-fache. (Yu, et al., 2003)

Neben der epigenetischen Regulation im Rahmen von Signalübertragungsprozessen wird die Transkription der Muskelgene wie der vier Isoformen von Myosin Heavy Chain (MHC), MHC I, MHC IIa, MHC IIx und MHC IIb über Modifikationen der Histonschwänze beeinflusst. Die Acetylierung von H3 und die Trimethylierung von H3K4, welche beide an aktiven Genen auftreten, scheinen miteinander verbunden zu sein. Die Gentranskription der MHC Gene ist je nach Isoform und zwischen den verschiedenen Muskelfasertypen unterschiedlich und wird von körperlicher Aktivität beeinflusst. Pandorf, et al. (2009) untersuchten den Zusammenhang zwischen MHC Genexpression und den Histonmodifikationen im M. plantaris und im M. soleus. Im M. plantaris mit vorwiegend schnellen Muskelfasern wurden vor allem IIx und IIb mRNA exprimiert, im M. soleus mit vorwiegend langsamen Muskelfasern vor allem Typ I MHC und ein geringer Anteil an schnellen IIa MHC. Nach einwöchiger Entlastung der Hinterbeine ähnelte der M. soleus mehr dem M. plantaris, da vorwiegend IIx und IIb exprimiert wurden, Typ I MHC waren reduziert. Die Histon H3 Acetylierungsmuster stimmten mit den MHC Expressionsprofilen in den vier Isoformen von MHC überein. Im schnellen M. plantaris war H3 an IIb und IIx acetyliert, im Vergleich dazu im M. soleus deacetyliert. Ebenso war H3ac im langsamen M. soleus angereichert und im M. plantaris niedrig. In Bezug auf die IIa MHC H3 Acetylierung ließen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Fasertypen feststellen, welches mit der ähnlichen IIa MHC Genexpression korrelierte. Durch Inaktivität veränderte sich die H3 Acetylierung im M. soleus, es kam zu einem Anstieg der H3 Acetylierung an IIx und IIb und einer Deacetylierung an I MHC. Die H3K4me3 in den MHC Genen entsprach in beiden Muskeln der Transkriptionsaktivität, im M. plantaris war

H3K4me3 an Ilx und Ilb erhöht im Verhältnis zum M. soleus und im M. soleus an Typ I Genen erhöht im Vergleich zum M. plantaris. Im entlasteten M. soleus mit erhöhter Ilx und Ilb Transkription zeigte sich eine Anreicherung an H3K4me3 an diesen Genen verglichen zum M. soleus. An I MHC bestanden keine Unterschiede zwischen M. soleus und inaktivem M. soleus, an IIa MHC keine zwischen M. soleus, M. plantaris und inaktivem M. soleus. Die Methylierung an I MHC entsprach nicht der Transkriptionsaktivität. Epigenetische Mechanismen sind in der koordinierten Genregulation der MHC Gene von Bedeutung. Die spezifische MHC Expression in den einzelnen Muskelfasertypen ist an Histonmodifikationen der Gene gekoppelt, welche sich dynamisch mit der Ausprägung in schnellen oder langsamen Muskelfasern ändern.

Körperliche Inaktivität und Muskelentlastung führen wie körperliche Aktivität und Muskelbeanspruchung zu einer Veränderung der Transkription der Skelettmuskelgene. In der Reaktion auf akute Muskelbeanspruchung spielen Histonmodifikationen eine wichtige Rolle in der Regulation der Genexpression. Die Acetylierung von Lysin 9 und 14 des Histons H3 werden mit der Transkriptionsinitiierung in Zusammenhang gebracht. Nach einstündigem Radfahren war die globale Histon H3K9 und H3K14 Acetylierung unverändert gegenüber dem Niveau in Ruhe, die H3K36 Acetylierung, welche in der Elongation eine Rolle spielt, war erhöht. H3K36ac fand sich vor allem in Promotorregionen mit aktiver RNA Polymerase II. Die Histonacetylierung spiegelte das Gleichgewicht zwischen der HAT- und HDAC-Aktivität wieder, wobei eine erhöhte Acetylierung eine Abnahme in der globalen HDAC-Aktivität vermuten lässt. Sofort nach dem Training zeigte sich kein Unterschied in der globalen HDAC-Aktivität im Skelettmuskel. Für die Wirksamkeit der HDAC Klasse II ist allerdings die Rekrutierung eines HDAC3 enthaltenden Komplexes notwendig. Die körperliche Aktivität führte zu einem Export von HDAC4 und 5 aus dem Zellkern, welches eine Unterdrückung der Histonacetylierung durch diese beiden Enzyme ausschließt. AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK), CaMKII und Proteinkinase D (PKD) sind Enzyme, welche in der Modifikation der Klasse II HDACs eine Rolle spielen und den Export aus dem Nucleus herbeiführen (McGee, et al., 2009). HDAC Klasse II sind im Ruhezustand mit MEF2 am Promotor des Glut4 Gens verknüpft und verhindern durch die Deacetylierung der Histonschwänze eine Transkription. Nach körperlicher Aktivität wurde HDAC5 von MEF2 getrennt und aus dem Zellkern transportiert, es band vermehrt PGC-1 α an MEF2 (McGee & Hargreaves, 2004). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit einer erhöhten Histonacetylierung an der Bindestelle von MEF2 am Glut4 Gen nach körperlicher Aktivität (Smith, et al., 2008). Eine Studie durch Vissing, et al. (2008) analysierte die Bedeutung des Geschlechts für die MEF2-Regulation. Sie zeigten, dass die AMPK-vermittelte HDAC5 Ser498

Phosphorylierung nach 150 minütigem Ausdauertraining bei Männern um 40% und bei Frauen um 95% anstieg. Trotz der Tendenz zu einem stärkeren Anstieg der HDAC5 Phosphorylierung bei Frauen als bei Männern war der Unterschied nicht signifikant. Wie bereits in McGee und Hargreaves (2004) beschrieben, wurde hier ebenso eine durch die HDAC5 Phosphorylierung initiierte Freisetzung von HDAC5 im Nucleus aus dem HDAC5-MEF2-Komplex und der Transport von HDAC5 aus dem Nucleus beobachtet. Durch die Lockerung der Strukturen um MEF2, dessen Expression zuvor durch das verdichtete Chromatin verhindert worden war, wird eine Interaktion mit Coaktivatoren der Transkription und folglich die Transkriptionsaktivität von MEF2 ermöglicht. Gong, et al. (2011) stellten in einer Untersuchung keine Auswirkungen einer Überexpression oder Hemmung von AMPK α 2 auf die Bindung von HDAC5 an MEF2 nach 28-tägigem Training fest, obwohl der Proteingehalt von HDAC5 im Zellkern des trainierten Muskels bei AMPK α 2 Überexpression um 35 Prozent reduziert war. Training erhöhte den Gehalt von MEF2A im Zellkern und die Bindung von MEF2A an die Bindedomäne des Glut4 Promotors erfolgte über einen AMPK α 2-abhängigen Mechanismus. Basierend auf diesen Ergebnissen scheinen in der Regulation des trainingsinduzierten Exports von HDAC5 andere Signalmoleküle als die intrazellulären AMPK α 2 Proteine eine vorherrschende Rolle zu spielen. Egan, et al. (2010) untersuchten die Signalwege, welche die PGC-1 α Expression im Skelettmuskel als Anpassung an Training regulieren. Die PGC-1 α mRNA Menge war drei Stunden nach einmaligem Training niedriger Intensität 3.8-fach und nach einmaligem Training hoher Intensität 10.2-fach erhöht. Es wurde ein Effekt der Trainingsintensität beobachtet. Eine erhöhte Phosphorylierung der HDAC Klasse II (HDAC 4,5 und 7) wurde nur nach Training hoher Intensität festgestellt. Die Trainingsintensität regulierte die PGC-1 α mRNA Menge im Skelettmuskel, wobei dies durch die unterschiedliche Aktivierung von Signalwegen mit der Phosphorylierung von HDAC Klasse II als wichtigem intensitätsabhängigem Mediator erfolgte.

HDAC Klasse II werden zudem primär in schnellen Muskeln wie M. plantaris, M. extensor digitorum longus und M. vastus lateralis exprimiert und nur gering im langsamen M. soleus (Potthoff, et al., 2007). MEF2 wird bevorzugt in langsamen Muskelfasern aktiviert und reagiert auf kalziumabhängige Signalwege in der Fasertypveränderung schneller in Richtung langsamer Muskelfasern. Bei der Fasertypumwandlung von schnellem in langsamen M. vastus lateralis wurden die langsamen Muskelfasern mit einer verringerten HDAC Klasse II Expression in Verbindung gebracht. Möglicherweise unterdrücken HDAC Klasse II die Expression schneller Fasern. Tiere, denen nur eine einzige HDAC fehlte, wiesen keine Anomalitäten auf, jene ohne HDAC4, 5 und 9 wiesen einen Anstieg an langsamen Muskelfasern im M. soleus in der Expression von oxidativen Typ I MHC

Genen auf. Bei einer Unterdrückung von HDAC5 Targetgenen im M. gastrocnemius und im M. plantaris erfolgte eine Verhinderung der durch Ausdauertraining normalerweise hervorgerufenen Umwandlung schneller in langsame Muskelfasern. MEF2C und MEF2D sind in die Aktivierung von langsamen Muskelfasern eingebunden, wobei die HDAC Klasse II durch ihre auf MEF2 blockierende Wirkung zumindest teilweise in der Fasertypveränderung eine Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist eine Aktivierung von MEF2 ausreichend, um die Genexpression langsamer Muskelfasern zu erhöhen. Es scheint also, dass durch Ausdauertraining über Veränderungen in der Histonacetylierung von Genen, die für die Anpassung des Muskels verantwortlich sind, eine Fasertypenumwandlung in Richtung Typ I Muskelfasern erfolgt.

Eine Studie von Terruzzi, et al. (2011) befasste sich mit den Enzymen, welche die DNA-Methylierung regulieren. Sie verglichen hierzu DNA-Polymorphismen in MTHFR A1298C, MTR A2756G und MTRR A66G von Eliteathlet(inn)en mit Kontrollpersonen. Diese genetischen Varianten waren bei Athlet(inn)en signifikant erhöht und führten zu einer geringeren Effizienz von Enzymen welche für die DNA-Synthese und die DNA-Methylierung erforderlich sind. Zudem zeigten sie, dass hypomethylierte C2C12 Zellen früher in reife Muskelzellen differenzieren und besser hypertrophieren. Bei hypomethylierter DNA kam es zur Ausbildung längerer Muskelzellen mit größerem Durchmesser als bei hypermethylierter DNA.

8.2. Epigenetik und Skelettmuskulatur

Studien in der Skelettmuskulatur, welche nicht direkt die Zusammenhänge von körperlicher Aktivität mit epigenetischen Mechanismen untersuchen, wurden ebenfalls berücksichtigt. Sie erlauben weitere Einblicke in die Mechanismen der Epigenetik in der Funktion der Skelettmuskulatur in Bezug auf die neuromuskuläre Regulation, Alterungsprozesse, Regeneration, Metabolismus und Pathologien.

8.2.1. Epigenetik und neuromuskuläre Funktion

Im neuromuskulären Spalt wird durch die Depolarisierung des Muskels die Expression von Proteinen kontrolliert, welche in der der Nerv-Muskel-Kommunikation an der Synapse von Bedeutung sind. Zu diesen Proteinen zählen die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChRs). Der Transkriptionsfaktor Myogenin (Mgn) ist an der Regulation von Genen der neuromuskulären Verbindung beteiligt (Tang & Goldman, 2006). Epigenetische Mechanismen sind in die Steuerung der Genexpression im Skelettmuskel, welche durch die neurale Innervation beeinflusst wird, involviert. Méjat, et al. (2005) beobachteten die Kontrolle der Histonacetylierung über die motorische Innervation. HDAC9 wirkte als Transkriptionsrepressor und war in denerviertem Muskel herunterreguliert. Dies führte zu

einer Hyperacetylierung und einer vermehrten Acetylcholinrezeptor (AChR) Expression. Die erzwungene Expression von HDAC9 in denerviertem Muskel verhinderte die Expression aktivitätsabhängiger Gene wie AChR und reduzierte die Histonacetylierung. Eine Überexpression von HDAC9 hingegen bewirkte eine Hyperacetylierung und eine verzögerte Downregulation von Mgn, einem Aktivator der AChR Gene. Der beschriebene Signalweg stellt die Bedeutung der Kontrolle der Chromatinacetylierung durch präsynaptische Neuronen und einen möglichen Zusammenhang mit der aktivitätsabhängigen Kontrolle der Muskelgenexpression durch die motorische Innervation dar. Eine Studie von Tang und Goldman (2006) zeigte, dass die HDAC-Aktivität für die Mgn und die Mgn-abhängige Geninduktion im inaktiven Muskel erforderlich ist. HDAC scheint zu einer Unterdrückung des Transkriptionsrepressors Dach2 zu führen, welcher in aktivem Muskel exprimiert wird. Die Dach2-Expression war in denerviertem Muskel stark reduziert. In innerviertem Muskel führte die HDAC Inhibition zu einer Unterdrückung des Mgn Gens und der Proteininduktion nach der Muskeldenenervierung. Im Skelettmuskel kann der HDAC-Dach2-Myogenin Signalweg zur Dekodierung der neuronalen Aktivität und zur Kontrolle der Muskelgenexpression im erwachsenen Skelettmuskel beitragen.

8.2.2. Epigenetik und Alterungsprozesse im Skelettmuskel

Der junge Skelettmuskel zeichnet sich durch rasches Wachstum und volle funktionelle Aktivierung der Muskelstammzellen aus, erwachsener Muskel ist stabil und weist nur geringe Degenerations- und Regenerationsprozesse auf, der alte Muskel unterliegt der Degeneration mit regenerativen Defiziten (Ryu, et al., 2011).

Wnt spielt eine Rolle in der Muskelentwicklung und im Alterungsprozess des Skelettmuskels. Erhöhtes Wnt kann zu ineffizienter Muskelregeneration und Fibrose führen. Die Aktivität der Muskelstammzellen und ihre Differenzierung während Entwicklung und Altern können durch eine veränderte Expression der Wnt-Antagonisten beeinflusst werden. Die Veränderungen in der Transkription korrelierten mit Veränderungen der Chromatinmodifikationen, jedoch nicht mit der DNA-Methylierung. Diese war im Altersverlauf in den Promotorregionen von 13 Wnt-Antagonisten stabil, zumeist waren die Promotorregionen nicht methyliert. Jedoch bestand eine erhöhte Anreicherung von H3K4me3, H3K9ac, H3K18ac und H4ac mit dem Alter in den Promotorregionen von sieben Wnt-Antagonisten, welche im Skelettmuskel erwachsener und alter Mäuse herunterreguliert waren. H4K20me3 war in erwachsenem und altem Muskel erhöht, H3K27me3 war stabil über die Lebenszeit. Bei Mäusen aller Altersgruppen wurden keine Veränderungen in der Trimethylierung von H3K9 festgestellt. Die epigenetischen Chromatinmodifikationen trugen zu einer Veränderung der Zugänglichkeit

der Promotorregionen der sieben Wnt-Antagonisten bei, welche mit einer geringeren Transkription im Alter korrelierte (Ryu, et al., 2011).

Yoon, et al. (2007) analysierten epigenetischen Modifikationen von RhoB, einem wichtigen Protein in der Regulation des Actin-Zytoskeletts, im Altersverlauf. Das mRNA Niveau von RhoB nahm im Skelettmuskel im Altersgang graduell ab. Im Skelettmuskel wurde nur ein einziges methyliertes CpG-Dinucleotid in der RhoB Promotorregion gefunden. Dieses war bei 4, 15 und 30 Wochen alten Mäusen methyliert, bei 60 und 100 Wochen alten Mäusen nicht methyliert. In den anderen CpG-Regionen wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt. Die Veränderungen in der RhoB-Transkription scheinen nicht auf die Promotormethylierung begründet zu sein. Die Acetylierung von Histon H3 und H4 der CCAAT Boxen in den RhoB Promotoren nahm im Skelettmuskel ab, die RhoB Transkription scheint durch Histonmodifikationen in CCAAT Boxen reguliert zu werden. Eine Veränderung der Bindung von HDAC1 an CCAAT Boxen im Skelettmuskel deutet auf eine altersabhängige Reduktion des RhoB mRNA Levels durch die HDAC1 Bindung hin. Bei jungen Tieren war HDAC1 nicht an CCAAT Boxen gebunden, im älteren Muskel war HDAC1 direkt an CCAAT Boxen gebunden. Die HDAC1 Bindung führte am RhoB Promotor zur Bildung von Heterochromatin. Die H3K4 Methylierung nahm im Altersverlauf im Skelettmuskel ab, die H3K9 Methylierung stieg an. HP1 band an H3K9 und war wichtig für die Bildung von Heterochromatin und in der epigenetischen Transkriptionsregulation. Im Skelettmuskel war HP1b an H3K9 gebunden und nahm mit dem Alter zu. Die H3K9me3 scheint wichtig für die Aufrechterhaltung der Chromatinstruktur zur Transkriptionsrepression zu sein. Im Alterungsprozess verändert sich die Chromatinstruktur des RhoB Promotors hin zu einem heterochromatischen, transkriptionsinaktiven Zustand.

Ling, et al. (2007) untersuchten den Zusammenhang zwischen Alter und DNA-Methylierung der NDUFB6 und UQCRB Promotorregionen. NDUFB6 ist ein Bestandteil der Atmungskette, welches im Muskel von Diabetiker(inne)n reduziert ist. Durch einen Polymorphismus (rs629566, A/G) in der Promotorregion von NDUFB6 entsteht eine mögliche Methylierungsstelle in der Promotorregion von NDUFB6. Bei älteren Personen korrelierte der Genotyp rs629566 G/G mit einer Abnahme von NDUFB6 im Muskel und erhöhter Promotormethylierung. Der Grad der DNA-Methylierung wurde mit der Insulinsensitivität in Verbindung gebracht. In den Promotorregionen von UQCRB und PGC-1 α bestand kein altersbezogener Unterschied in der Methylierung. Die UQCRB Methylierung war in der jungen und der älteren Testgruppe sehr niedrig. Die PGC-1 α Genexpression korrelierte nicht mit der DNA-Methylierung. Die mitochondriale Funktion und die oxidative Kapazität beeinflussen die VO₂max und die Glucoseaufnahme. Beide

nehmen normalerweise mit dem Alter ab. Eine Regressionsanalyse zeigte den positiven Zusammenhang zwischen basaler NDUFB6 Expression und VO₂max und insulinstimulierter Glucoseaufnahme. Der beobachtete Polymorphismus könnte bei älteren Zwillingen mit der VO₂max und insulinstimulierter Glucoseaufnahme in Zusammenhang stehen.

Rönn, et al. (2008) verglichen die DNA-Methylierung des Cytochrom C Oxidase (COX) 7A1 Promotors im Skelettmuskel älterer Zwillinge mit jüngeren Zwillingen. COX7A1 ist eine Komponente der Atmungskette und in die oxidative Phosphorylierung involviert. Bei älteren im Vergleich zu jüngeren Personen war die Methylierung der Promotorregion erhöht. Die mRNA Expression von COX7A1 war sowohl im basalen als auch im insulinstimulierten Zustand bei älteren verglichen mit jüngeren Personen reduziert. Die interindividuellen Unterschiede in der DNA-Methylierung schienen zudem mit dem Alter zuzunehmen. Das Expressionsniveau von COX7A1 im Skelettmuskel korrelierte positiv mit der PGC-1 α Expression wie auch mit der Glucoseaufnahme und der maximalen Sauerstoffaufnahme.

8.2.3. Epigenetik und Skelettmuskelregeneration

Epigenetische Prozesse wirken in der Regeneration des Skelettmuskels, welche unter anderem auf der Aktivierung von Satellitenzellen beruht. Die Satellitenzellen sind für postnatales Muskelwachstum und die Reparatur von Muskelfasern verantwortlich (Gillespie, et al., 2009). Dies geschieht durch komplexe Reaktionen. Ein Faktor ist die Reaktion von p38 MAPK auf zellulären Stress, welche inflammatorische Signale in epigenetische Mechanismen umwandelt. Das zeitliche Genexpressionsmuster wird durch die *Polycomb Repressive Complex 2* (PRC2)-vermittelte Genrepression koordiniert. Hierbei wird die Expression von *Paired box 7* (Pax7), einem typischen Marker für Stammzellen, durch epigenetische Mechanismen gehemmt. Die Trimethylierung von H3K27 im *Polycomb Response Element* (PRE) und der Promotorregion von Pax7 nahm während der Differenzierung der Stammzellen zu, welches mit der Downregulation von Pax7 in Stammzellen, die die terminale Differenzierung durchlaufen, korrelierte. Zeitgleich nahm die H3K9 und H3K14 Acetylierung und H3K4 Methylierung in diesen Bereichen des Pax7 Locus während der Umwandlung von Myoblasten in Myotuben ab. Die Untersuchung deutet auf eine Regulation der Pax7 Expression während der Differenzierung der Stammzellen durch epigenetische Modifikationen hin. Über das auf die Chromatinstruktur wirkende p38/PRC2 Signal an Pax7 wird die Größe und auch die Regenerationsaktivität der Stammzellen im Skelettmuskel beeinflusst (Palacios, et al., 2010). Einen weiteren Signalweg mit epigenetischer Beteiligung in der Muskelregeneration beschreiben Gillespie, et al. (2009). Ihre Studie zeigte die

Unterdrückung der MyoD Transkription durch die von p38γ induzierte Phosphorylierung in der Promotorregion von Mgn. Bei fehlendem p38γ im geschädigten Muskel wurden signifikant weniger Muskelfasern gebildet und die Satellitenzellen waren um die Hälfte reduziert. Die Abnahme der MyoD Transkription wurde mit der Dimethylierung von H3K9 in der Promotorregion von Mgn und der Rekrutierung von KMT1A Methyltransferase an den Mgn-Promotor assoziiert. McKinnell, et al.(2008) zeigten, dass über epigenetische Mechanismen Pax7 in die Regulation der Myf5 Genexpression involviert ist. Durch die Bindung des Pax7-HMT Komplex an Myf5 erfolgte eine Modifikation des umgebenden Chromatins. H3K4 wurde trimethyliert und zu einem wesentlich geringeren Anteil dimethyliert. Diese Modifikationen stimulieren die transkriptionelle Aktivierung der Myf5 Gene. Auf diese Weise kann Pax7 die Determination der Satellitenzellen im Skelettmuskel verstärken.

8.2.4. Epigenetik und Fettstoffwechsel im Skelettmuskel

Amat, et al. (2007) zeigten, dass über epigenetische Mechanismen die Expression von Genen des Fettstoffwechsels im Skelettmuskel beeinflusst wird. *Uncoupling protein 3* (UCP3) ist ein mitochondrialer Membrantransporter, welcher im Skelettmuskel exprimiert wird. UCP3 senkt das mitochondriale Membranpotenzial, schützt Muskelzellen vor einer Überladung mit Fettsäuren und reduziert vermutlich die Produktion reaktiver Sauerstoff-Spezies (*reactive oxygen species*, ROS). Durch die Bindung von Glucocorticoiden an den UCP3 Promotor kann die Transkription aktiviert werden. Die Wirkung der Glucocorticoide wird über die Histonacetylierung und Deacetylierung reguliert. Durch die Histondeacetylierung in der UCP3 Promotorregion durch *Silent Mating Type Information Regulator* (SIRT)1 wird die UCP3 Genexpression gehemmt, die Aktion der Glucocorticoide und der p300 HAT führt zu einem Anstieg der Acetylierung der Histone H3 und H4 in der proximalen Promotorregion von UCP3. SIRT1 wird über den metabolischen Redox-Zustand der Zelle kontrolliert. Diese Signalwege zeigen eine Regulationsweise der UCP3 Gentranskription in Reaktion auf metabolische Signale oder Stress in der Muskelzelle. Die epigenetischen Mechanismen könnten in der Reduktion der intramuskulären Fettsäureansammlungen oder der ROS-Produktion des Muskels bei metabolischem Stress bedeutend sein.

Tateisha, et al. (2009) zeigten eine Verbindung zwischen Adipositas, Metabolismus und epigenetischen Modifikationen. Der Funktionsverlust von Jhdm2a, einer H3K9 Demethylase, wird mit Adipositas und einer verringerten Expression metabolisch aktiver Gene wie PGC-1α im Skelettmuskel verknüpft. Die Untersuchung zeigte, dass die Bindung von Jhdm2a an das *PPAR Responsive Element* (PPRE) des PPAR Gens die H3K9me2 senkt. Die Ausschaltung von Jhdm2a führte zu einer erhöhten H3K9me2 und

einer um die Hälfte reduzierten Expression von PPAR. PPAR ist ein direktes Ziel von Jhdm2a, die epigenetische Modifikation beeinflusst direkt den Lipidstoffwechsel im Muskel.

8.2.5. Epigenetik und Diabetes mellitus

Geringe körperliche Aktivität, Adipositas und das Altern erhöhen die Anfälligkeit für Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM). Durch den Einfluss der Umwelt auf epigenetische Prozesse spielt die Epigenetik eine wichtige Rolle als pathogener Mechanismus in komplexen Krankheiten wie T2DM (Ling & Groop, 2009). In der Entwicklung einer Insulinresistenz ist das Muskelgewebe von besonderer Bedeutung, da es der wichtigste Ort der Insulin-vermittelten Glucosespeicherung ist (Barres, et al., 2009).

Barres, et al. (2009) zeigten die Präsenz epigenetischer Mechanismen in der Promotorregion von Genen, die eine wichtige Rolle in der Mitochondrienfunktion der Zelle spielen. Die Methylierung der Cytosine des PPARGC1A war bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen mit normaler Glucosetoleranz erhöht. Die Methylierung der Promotorregion korrelierte negativ mit der PGC-1 α mRNA Expression und dem Gehalt an mitochondrialer DNA (mtDNA). Der größte Teil der methylierten Cytosine befand sich im PPARGC1A Promotor innerhalb von nicht-CpG Nucleotiden. In Myotuben kam es zu einem Anstieg der Methylierung durch den TNF α oder freie Fettsäuren, jedoch nicht durch eine hohe Glucose- oder Insulinkonzentration. Bei Personen mit Diabetes verhinderte DNMT3b im Gegensatz zu DNMT3a und DNMT1 eine Methylierung und führte zu einer Reduktion der mtDNA und der PGC-1 α mRNA. Dies deutet auf eine Beziehung zwischen PGC-1 α Hypermethylierung und reduziertem Mitochondriengehalt bei Personen mit Diabetes Typ 2 hin. Brons, et al. (2010) untersuchten die DNA-Methylierung der PPARGC1A Region an vier CpG-Nucleotiden in Zusammenhang mit Geburtsgewicht und Ernährung. Ein niedriges Geburtsgewicht und fetthaltige Ernährung werden mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Insulinresistenz und Diabetes Typ 2 assoziiert. Die Studie zeigte eine höhere DNA-Methylierung bei Personen mit niedrigem Geburtsgewicht als mit normalem Geburtsgewicht bei Kontrolldiät, bei fetthaltiger Überernährung erhöhte sich nur die Methylierung der CpG-Nucleotide der Personen mit normalem Geburtsgewicht. Die Promotorregion von NDUFB6 war stärker methyliert als PPARGC1A. In der Promotorregion von NDUFB6 wurden keine Veränderungen der Methylierung in Hinblick auf Geburtsgewicht oder Ernährungsintervention beobachtet. Zwischen Genexpression von PGC-1 α oder NDUFB6 und Methylierung wurde kein Zusammenhang hergestellt.

Bei insulinresistenten Personen ist die Fähigkeit, zwischen Lipidoxidation und Glucoseoxidation zu wechseln, im Skelettmuskel vermindert. Kulkarni, et al. (2011) untersuchten Veränderungen der Pyruvatdehydrogenase Kinase (PDK) Expression. PDK Enzyme führen zur einer verminderten Kohlenhydratoxidation und über die Inhibition des Pyruvatdehydrogenasekomplex kann die Energienutzung im Muskel in Richtung Fettoxidation verschoben werden. Bei T2DM Patient(inn)en war die Methylierung der PDK4 Promotorregion reduziert, die Genexpression war erhöht. Diese inverse Beziehung zwischen PDK4 Methylierung und PDK4 Expression im Skelettmuskel spricht für die Möglichkeit, dass epigenetische Modifikationen mitochondrialer Gene das Substratswitching regulieren. Durch eine vierwöchige Trainingsintervention war die PDK4 mRNA Expression bei Personen mit normaler Glucosetoleranz erhöht, PDK2, Malonyl-Coenzym A Decarboxylase 1 (MCD1) und Carnitin-Palmitoyltransferase 1b (CPT1b) waren unverändert.

Ein Protein, welches mit Diabetes in Verbindung steht, ist Glut4. Eine Überexpression von Glut4 im Skelettmuskel verbessert die Insulinresistenz, welche mit Diabetes assoziiert wird. McGee, et al. (2008) zeigten einen Weg der Regulation von Glut4 im Skelettmuskel. Die Transkription von Glut4 wurde über AMPK durch HDAC5 reguliert. Dabei wirkte der HDAC5 Transkriptionsrepressor in einer Promotorregion von Glut4 mit MEF2 Bindedomäne. Die HDAC5 Phosphorylierung an S259 und S498 bewirkte die Bindung an 14-3-3 Isoform und H3K9 und K14 Acetylierung. Das Chromatin-Remodeling erlaubt dem Präinitiationskomplex, sich am Transkriptionsstart anzusammeln und führt zu einer MEF2-vermittelten Transkription. Diese Studie deutet darauf hin, dass eine erhöhte Glut4 Transkription das Ergebnis des Chromatin-Remodelings durch vermehrte H3 Acetylierung ist.

Nikoshkov, et al. (2011) untersuchten die DNA-Methylierung in den Promotorregionen von Insr, Igf1 und Igf1r bei normalen und diabetischen db/db Mäusen. Im Skelettmuskel zeigte sich kein Unterschied in der Methylierung des Insr Promotors, in der Igf1 Promotorregion im Skelettmuskel konnte keine Methylierung festgestellt werden. Bei männlichen db/db Mäusen war die Promotormethylierung von Igf1r um das 7.4 fache erhöht, das mRNA Level um das 1.8 fache niedriger. Mehr als 50% der Methylierungen waren innerhalb einer 18 Bp Sequenz, welche die Sp1 Bindestelle beinhaltet. Das Methylierungsniveau und das Muster des Igf1r Promotors im Skelettmuskel scheinen mit Geschlecht und diabetischem Zustand verknüpft zu sein.

9. Diskussion

Bevor auf die bestehende Forschungslage zur Beziehung zwischen Epigenetik und körperlicher Aktivität und Skelettmuskulatur eingegangen wird, wird in einem kurzen Abschnitt eine grundlegende Problematik in der epigenetischen Forschung diskutiert, die Terminologie von Epigenetik.

9.1. Problematik der Begriffsdefinition Epigenetik

Die Terminologie von Epigenetik wird kontrovers diskutiert, in der Gegenwartsliteratur liegt keine allgemein verwendete präzise Definition vor. Verschiedene Forschende entwickelten disparate eigene Definitionen des Begriffs Epigenetik oder interpretierten eine bestehende Definition aus einer durch ihren wissenschaftlichen Hintergrund geprägten Perspektive (Haig, 2006; Ho & Burggren, 2010). In der Entwicklungsbiologie wird der Fokus eher auf epigenetische Auswirkungen auf die Entwicklung innerhalb einer Generation eines Organismus gelegt als auf den Aspekt der Übertragung der Epigenome von einer Generation auf die nächste. Aus evolutionsbiologischer Perspektive interessiert primär die epigenetische generationenübergreifende Übertragung wie zum Beispiel des Phänotyps (Ho & Burggren, 2010). Eine aus der molekularbiologischen Perspektive entwickelte Definition von Riggs, et al. (1996) definiert Epigenetik als „The study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence.“ Bird (2007) merkt zur Definition von Riggs et al. an, dass sie erläutert, was Epigenetik nicht ist, jedoch die zugrundeliegenden Mechanismen offen lässt. Jablonka und Lamb (2002) kritisieren, dass die Wortwahl entwicklungsbedingte Veränderungen ausschließt, welche die Genfunktion durch eine Reorganisation der DNA verändern. Inwieweit der Aspekt der Vererbbarkeit in der Betrachtung von Epigenetik eine Rolle spielen sollte, wird durch die Zuordnung von Histonmodifikationen zur Epigenetik in Frage gestellt. Eine Vererbung von Histonmodifikationen konnte noch nicht belegt werden (Ptashne, 2007) und zudem sind viele Modifikationen in den Chromatinstrukturen nur kurzlebig. Mit der zu Beginn dieser Arbeit gewählten Definition von Bird (2007) wird versucht, den sich aus den unterschiedlichen Forschungsbereichen der Biologie entwickelten Betrachtungen von Epigenetik gerecht zu werden.

9.2. Diskussion der Studien

Der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte systematische Review ergibt 42 Studien, welche den Einschlusskriterien entsprechen. Eine übergreifende Zusammenfassung der Studien oder die Aufstellung einer allgemeingültigen Aussage zu epigenetischen Mechanismen ist aufgrund der Diversität der epigenetischen Modifikationen und ihrer unterschiedlichen Einflussparameter nicht möglich. Die Vielfalt möglicher epigenetischer

Modifikationen sowohl in Hinblick auf Art der Modifikation wie auch spezifisch untersuchte Regionen der wirkenden Modifikation erfordern eine differenzierte Ergebnisbetrachtung, wie sie bereits in Kapitel 8 erfolgte.

Die Bewertung der **Qualität der Studien** fällt sehr unterschiedlich aus und liefert ein heterogenes Bild der Forschungsarbeiten. Aufgrund der geringen Anzahl an bestehenden Studien wurden jedoch keine Einschränkungen in Bezug auf die Studiendurchführung festgesetzt. Zu den Aspekten der Qualität der Studie zählt die umfassende Darstellung des Untersuchungsprotokolls, welches die Nachvollziehung der Untersuchungsbedingungen und den Vergleich einzelner Ergebnisse miteinander ermöglicht. In Hinblick auf die Population sollen Parameter wie die Größe der untersuchten Stichprobe, die Zuteilung der Personen oder Tiere in die Vergleichsgruppen, das Geschlecht und das Alter der untersuchten Population und die Herkunft der Personen in Humanstudie in der Versuchsanordnung beschrieben werden.

Zum leichteren Vergleich der Parameter hinsichtlich der gewählten Stichprobe erfolgt eine getrennte Betrachtung der Human- und der Tierstudien und hier wiederum eine Unterscheidung zwischen Interventionsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien und beschreibenden Beobachtungsstudien.

Von insgesamt 21 eingeschlossenen **Humanstudien** hatten 15 Studien einen **direkten Bezug zur körperlichen Aktivität**. Davon waren acht Interventionsstudien mit Trainingsintervention, drei Fall-Kontroll-Studien und vier Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe. In sechs Interventionsstudien wurden Muskelbiopsien im Skelettmuskel durchgeführt. Dabei war die **Proband(inn)enzahl** in allen Studien sehr klein und variierte zwischen sechs (Yu, et al., 2003) und zwanzig Personen (Alibegovic, et al., 2010) in der Versuchsgruppe. In zwei Interventionsstudien wurden epigenetische Veränderungen in den Zellen des peripheren Blutes untersucht, wobei eine Studie eine Trainingsgruppe mit 38 Personen (Zeng, et al., 2011), die andere Studie (Nakajima, et al., 2010) eine Trainingsgruppe mit 274 Personen analysierte. In den Trainingsinterventionsstudien mit Untersuchung des Skelettmuskels wurden mit Ausnahme einer Studie (Vissing, et al., 2008) nur Männer getestet. Obwohl keine signifikanten Unterschiede im trainingsinduzierten Anstieg der HDAC5 S498 Phosphorylierung im Skelettmuskel zwischen Männern und Frauen gezeigt wurden, wurde eine Tendenz zu erhöhter Phosphorylierung von HDAC5 nach dem Training bei Frauen um 95% im Vergleich zu Männern um 40% festgestellt. Mögliche Unterschiede in der epigenetischen Reaktion zwischen Männern und Frauen sollten aus diesem Grund nicht von Beginn an ausgeschlossen werden. Eine Interventionsstudie (Zeng, et al., 2011) im peripheren Blut untersuchte die DNA-Methylierung eines Genpromotors bei Brusttumoren und wurde nur

bei Frauen durchgeführt, eine Interventionsstudie im peripheren Blut (Nakajima, et al., 2010) zu den Effekten von Training auf die Methylierung eines Genpromotors wurde bei beiden Geschlechtern durchgeführt. In den Fall-Kontrollstudien war die Bandbreite der Proband(inn)enanzahl sehr groß. Eine Fall-Kontroll-Studie verglich 77 Eliteathlet(inn)en mit 54 Kontrollpersonen (Terruzzi, et al., 2011), zwei Fall-Kontroll-Studien verglichen an Krebs erkrankte Personen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Hier waren die Stichproben mit 750 Männern und Frauen (Slattery, et al., 2010) beziehungsweise 2410 Personen (Slattery, et al., 2007) deutlich größer. In Bezug auf das Geschlecht geht aus der Studie von Terruzzi, et al. (2011) nicht eindeutig hervor, ob nur Männer oder sowohl Männer als auch Frauen getestet wurden. Aus der Studie von Slattery, et al. (2010) geht das Verhältnis von getesteten Männern und Frauen nicht hervor. In den Beobachtungsstudien ohne Vergleichsgruppe über körperliche Aktivität als Einflussfaktor auf die DNA-Methylierung belief sich die Stichprobengröße in den drei Studien auf 45 Frauen (Coyle, et al., 2007), 106 Männern und Frauen (Yuasa, et al., 2009) und 161 Männern und Frauen (Zhang, et al., 2011). Eine Studie (Hughes, et al., 2011) war eine große Querschnittsuntersuchung mit 2219 Männern und 2390 Frauen.

Von sechs **Humanstudien ohne direkte Sportintervention** oder mit **retrospektiver Betrachtung der körperlichen Aktivität** waren drei Fall-Kontroll-Studien, zwei Querschnittsstudien und eine Interventionsstudie. Die Stichprobengröße lag bei 196 Personen in den Querschnittsstudien (Ling & Groop, 2009; Rönn, et al., 2008) und acht (Barres, et al., 2009) und 33 Personen (Kulkarni, et al., 2011) in den Fall-Kontroll-Studien. In allen drei Fall-Kontroll-Studien (Barres, et al., 2009; Brons, et al., 2010; Kulkarni, et al., 2011) wurden nur Männer untersucht, in der Interventionsstudie (McGee, et al., 2008) ebenfalls. Eine Studie untersuchte sowohl Männer als auch Frauen (Ling, et al., 2007), aus einer Studie (Rönn, et al., 2008) geht das Verhältnis von getesteten Männern und Frauen nicht hervor.

Von den Tierstudien liegen 16 als Interventionsstudien, zwei als Fall-Kontroll-Studien und drei als Beobachtungsstudien vor. In nur vier der insgesamt 21 Tierstudien wurde die **Anzahl der untersuchten Tiere** beziehungsweise die Größe der Vergleichsgruppen angegeben. In allen anderen Studien fehlten die Angaben hierzu. In den Studien mit Angabe der Versuchstierzahl handelte es sich um kleine Stichproben zwischen fünf (Nikoshkov, et al., 2011) und 20 Tieren (Parnpiansil, et al., 2003) in der Versuchsgruppe. In Bezug auf das **Geschlecht** der analysierten Tiere war in sechs Studien das Geschlecht präzisiert, wobei zwei der Studien weibliche (Pandorf, et al., 2009; Parnpiansil, et al., 2003) und fünf der Studien männliche (Amat, et al., 2007; Bilang-Bleuel, et al., 2005; Collins, et al., 2009; Elsner, et al., 2011; Gomez-Pinilla, et al., 2011) Tiere untersuchten.

Ob Unterschiede in der epigenetischen Modifikation zwischen den Geschlechtern bestehen, wurde in den vorliegenden Tierstudien nicht überprüft.

Die **Randomisierung** der Zuteilung der Versuchspersonen in die Versuchsgruppen gilt als wichtiger Aspekt für die Qualität der Studien. In den Humanstudien mit Trainingsintervention erfolgte nur in einer der acht Studien eine randomisierte Zuteilung der Proband(inn)en in Vergleichsgruppen. Diese niedrige Anzahl lässt sich auf die Art der Durchführung der Studien zurückführen. Denn nur in zwei der Studien lag ein Vergleich der epigenetischen Modifikationen zwischen einer Trainingsgruppe und einer Kontrollgruppe vor, wovon in einer der Studien (Zeng, et al., 2011) eine randomisierte Zuordnung der Personen zu Vergleichs- und Kontrollgruppe durchgeführt wurde. Sechs der Studien beschränkten sich auf einen Vergleich der getesteten Werte vor und nach der gesetzten Trainingsintervention innerhalb einer Versuchsgruppe. In den Studien ohne den Parameter der körperlichen Aktivität erfolgte in zwei Querschnittstudien (Ling, et al., 2007; Rönn, et al., 2008) eine randomisierte Auswahl der Personen für die Durchführung der Muskelbiopsien aus der gesamten Stichprobe. In den Tierstudien wurde in zwei Studien (Elsner, et al., 2011; Gomez-Pinilla, et al., 2011) explizit eine randomisierte Zuordnung der Tiere zu Trainingsgruppe und sedentärer Kontrollgruppe beschrieben.

In Hinblick auf die **Herkunft der Personen** in den untersuchten Stichproben lassen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Humanstudien feststellen. Zwei Studien (Alibegovic, et al., 2010; Coyle, et al., 2007) untersuchten ausschließlich Personen kaukasischer Herkunft, in drei Studien (Slattery, et al., 2007; Slattery, et al., 2010; Zhang, et al., 2011) waren die Personen unterschiedlicher Herkunft. In 16 Studien war die Herkunft der Personen nicht angegeben beziehungsweise nur das Land bekannt, in welchem die Studie durchgeführt wurde. Jedoch lässt sich vom Land der Studiendurchführung nicht auf die Herkunft der Testpersonen schließen. Eine Thematisierung des Herkunftslandes sollte jedoch in Studien zur Untersuchung der DNA-Methylierung erfolgen, da Zhang, et al. (2011) einen Trend zu einem positiven Zusammenhang der DNA-Methylierung mit körperlicher Aktivität bei Nicht-Hispanics entdeckten. Bei Hispanics hingegen war kein Zusammenhang zu erkennen. Diese Studie zeigt einen möglichen Einfluss der Herkunft auf epigenetische Modifikationen und die Notwendigkeit einer Berücksichtigung der Herkunft in der Ergebnisanalyse.

Das **Alter** ist ein zu berücksichtigender Faktor in der Beurteilung epigenetischer Modifikationen. In den Humanstudien ist das Alter der untersuchten Stichprobe in allen Studien angegeben und variiert zwischen 18 und 79 Jahren. Die Schwankungsbreite des Alters in den jeweiligen Stichproben ist in den Interventionsstudien mit einmaliger Sportintervention klein. Es wurden in acht der Studien ausschließlich junge

Proband(inn)en im Alter von 21 bis 30 Jahre untersucht, eine weitere Studie (Nakajima, et al., 2010) verglich die unterschiedlichen Methylierungsmuster zwischen älteren sportlichen und sedentären Personen, hatte aber zusätzlich noch eine junge Kontrollgruppe. Hier wurde ein Anstieg der Promotormethylierung mit zunehmendem Alter beobachtet. Der Einfluss des Alters wurde ebenso in zwei Querschnittsuntersuchungen (Ling, et al., 2007; Rönn, et al., 2008) thematisiert. Die beiden Studien zeigten in einigen, jedoch nicht in allen untersuchten Promotorregionen eine erhöhte DNA-Methylierung im Skelettmuskel mit zunehmendem Alter. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Alters der gewählten Stichprobe in der Auswertung der Ergebnisse. In den Tierstudien ist wie auch in Bezug auf die Größe der untersuchten Stichprobe auf eine mangelnde deskriptive Beschreibung im Untersuchungsprotokoll hinzuweisen. In acht der 21 Tierstudien fehlt eine Altersangabe der untersuchten Tiere. Von 13 Studien mit Altersangaben wurden in zwei Studien (Ryu, et al., 2011; Yoon, et al., 2007) die Parameter in unterschiedlichen Altersgruppen getestet, um Veränderungen im Altersgang festzustellen. Im Gegensatz zu den Humanstudien wurde in keiner der beiden Studien eine Veränderung der DNA-Methylierungsmuster gefunden. Hingegen wurden Veränderungen in der Methylierung und in der Acetylierung der Histone in den getesteten Promotorregionen mit zunehmendem Alter festgestellt.

Neben dem Alter als Einflussfaktor auf die epigenetischen Mechanismen spielt auch das **Gewebe und die untersuchte Region** eine Rolle. In allen zwölf Humanstudien mit Untersuchung der Skelettmuskulatur durch Muskelbiopsien wurde ausschließlich der M. vastus lateralis des M. quadriceps femoris herangezogen. Dieser Muskel enthält sowohl langsame als auch schnelle Muskelfasern, wobei die Verteilung der Fasern hinsichtlich der Tiefe der Muskelbiopsie variiert. An der Oberfläche sind die Typ 2 Muskelfasern vorherrschend, in tieferen Muskelregionen die Typ 1 Muskelfasern, wobei individuelle Unterschiede bestehen (Lexell, Henriksson-Larsen & Sjostrom, 1983). In einer Tierstudie von Potthoff, et al. (2007) wurde gezeigt, dass über HDACs die Bildung langsamer Muskelfasern gehemmt wird und das HDAC-Level in langsamen Muskelfasern viel niedriger ist als in schnellen Muskelfasern. Diese Entdeckungen könnten möglicherweise auch in der epigenetischen Reaktion auf akute Beanspruchungen beim Menschen von Bedeutung sein, je nachdem ob diese durch überwiegend langsamen oder schnellen Muskelfasern ausgeführt werden. In 14 der Tierstudien ist der Skelettmuskel das interessierende Gewebe, wobei nur in acht der Studien der untersuchte Muskel angegeben war. Zwei Studien untersuchten den M. tibialis anterior, zwei Studien verglichen den M. soleus und den M. plantaris, zwei Studien wählten den M. quadriceps femoris, eine Studie analysierte den M. soleus. Eine Studie untersuchte die Muskulatur

der Hinterbeine, eine Präzision der Muskelgruppe fehlte. Neben dem ausgewählten Gewebe und vor allem in der Skelettmuskulatur eine Nennung der Muskelgruppe gilt es, die analysierte Region zu vermerken. In den Untersuchungen wurden jeweils nur epigenetische Modifikationen in einer sehr begrenzten Region, zumeist Bereiche um den Promotor eines bestimmten Gens, analysiert. Allgemeine Aussagen über epigenetische Effekte sind aus diesem Grund nur in Bezug auf die untersuchten Abschnitte der untersuchten Gewebe in den analysierten Regionen vertretbar.

In 26 Studien erfolgte eine Untersuchung des Einflusses von Sport oder der körperlichen Aktivität auf epigenetische Parameter. Die Studien lassen sich unterschiedlichen **Typen** zuordnen. Erstens wurden Studien mit **einmaliger Trainingsintervention** zur Beobachtung akuter Anpassungsprozesse an Training durchgeführt, zweitens wurden Studien mit **längerfristiger Trainingsintervention** durchgeführt, um die chronischen Anpassungen an Training zu untersuchen und ein dritter Bereich beinhaltet Studien, welche die **sportliche Vergangenheit der Personen retrospektiv** über Fragebögen erfassten. Die Aussagekraft jener Studien mit experimentellem Design ist höher zu bewerten als jene mit beobachtendem Design, welche ihre Daten nur aus dem Erinnerungsvermögen der Proband(inn)en beziehen. Ausgenommen einer Studie von Zeng, et al. (2011) beziehen sich alle Untersuchungen zur Epigenetik bei Krebserkrankung auf retrospektiv erhobene Informationen über die körperliche Aktivität der Stichprobe. Genaue Angaben zu Art, Dauer und Intensität der Aktivität können in diesem Fall nicht gemacht werden. Die Studien ermöglichen jedoch den Einfluss von Sport auf die Pathologien über epigenetische Mechanismen prinzipiell ein- oder auszuschließen und zu beurteilen. In Humanstudien mit einmaliger Intervention erfolgte die Intervention ausschließlich am Fahrradergometer, wobei die Dauer und Intensität der Interventionen variierte. Egan, et al. (2010) definierten die Dauer der Aktivität über den Kalorienverbrauch, die Aktivität wurde so lange aufrechterhalten, bis 400 Kilokalorien verbraucht waren. Sie führten im Abstand einer Woche je eine Trainingsbelastung bei 40 beziehungsweise 80% der VO_2max durch. McGee, et al. (2009; 2004) und Vissing, et al. (2008) führten einmalige Belastungen zwischen 60 Minuten bei einer VO_2max zwischen 72 und 78% und 90 Minuten bei 60% der VO_2max durch. Yu, et al. (2003) führten ein intermittierendes Training mit Belastungen bei 85% der VO_2max und einer Dauer von acht Mal fünf Minuten in der Trainingsgruppe durch. Eine Tierstudie von Elsner, et al. (2011) untersuchte die Auswirkung unterschiedlicher Trainingsprotokolle auf die Histonmodifikationen. Hierzu liefen Mäuse einmalig 20 Minuten oder zwei Wochen lang täglich 20 Minuten im Laufrad. Auf die einmalige Belastung erfolgte eine akute Anpassung im Hippocampus durch reduzierte globale HDAC-Aktivität und erhöhte HAT-Aktivität an

Histon 4. Nach der längerfristigen Belastung konnten keine chronischen Anpassungserscheinungen durch Veränderungen der HDAC- oder HAT-Aktivität festgestellt werden. Möglicherweise tragen die Dauer und Intensität des Trainings zur Divergenz der Ergebnisse bei. Im Hippocampus konnte neben einer unterschiedlichen Modulation der Neurotransmitter auch eine unterschiedliche Aktivierung und Expression der Gene, welche in der Neuroplastizität eine Rolle spielen, durch einmalige oder längerfristige Interventionen beobachtet werden. Dies könnte im Zusammenhang mit unterschiedlichen epigenetischen Veränderungen stehen.

Drei Humanstudien untersuchten **chronische Anpassungsprozesse**, wobei das Walkingprogramm in Nakajima, et al. (2010) Intervallwalking mit wechselnder Intensität von 40% der VO_{2peak} für drei Minuten und 70% der VO_{2peak} von drei Minuten erforderte. Die Mindestdauer der Belastung war mit zwei Mal pro Woche zu je 26 Minuten festgesetzt.

Zeng, et al. (2011) führten die einzige Studie mit Krebspatient(inn)en mit einem längerfristigen Interventionsprogramm durch. Die Trainingsgruppe führte sechs Monate lang wöchentlich 150 Minuten Walking am Laufband durch, die genaue Dauer der einzelnen Einheiten war jedoch nicht angegeben. Ebenso wurde die Intensität nur sehr grob als aerobes Training moderater Intensität beschrieben.

Alibegovic, et al. (2010) untersuchten die Auswirkungen der Inaktivität und eine mögliche Reversibilität der epigenetischen Veränderungen durch ein vierwöchiges Aufbautrainingsprogramm. Das Training erfolgte an sechs Tagen pro Woche 30 Minuten bei einer Intensität von 70% der VO_{2max} .

In den Tierstudien war in neun Studien der gewählte Trainingsinhalt das Laufen, in einer Studie war die Aktivität Schwimmen, eine Studie untersuchte die Auswirkungen von fehlenden Belastungsreizen. Neben der Studie von Elsner, et al. (2011), in welcher sowohl kurzfristige als auch langfristige Effekte untersucht wurden, untersuchten Smith, et al. (2008) kurzfristige Effekte. Die weiteren Studien führten Interventionen mit einer Dauer zwischen fünf Tagen und vier Wochen durch. In fünf der Studien hatten die Tiere Zugang zum Laufrad und übten die körperliche Aktivität freiwillig aus. Einerseits wird hierdurch der psychische Stress der Tiere nicht erhöht, andererseits variiert jedoch die Anzahl der gelaufenen Kilometer und die Intensität der Belastung. In zwei Studien (Fischer, et al., 2007; Potthoff, et al., 2007) fehlte eine Angabe über die zurückgelegte Distanz, in drei Studien schwankte die durchschnittlich zurückgelegte Distanz zwischen 1,5 Kilometern (Gomez-Pinilla, et al., 2011) und 4 beziehungsweise 4,7 Kilometern (Bilang-Bleuel, et al., 2005; Collins, et al., 2009). In drei Studien (Gong, et al., 2011; Parnpiansil, et al., 2003;

Zhou, et al., 2011) werden die Versuchstiere gezwungen zu laufen. Dies hat den Vorteil der Kontrolle über Dauer und Intensität, welche zwischen einer halben Stunde und Stunde und Geschwindigkeiten zwischen 12m/s und 20m/s variiert. Sowohl bei den kurzfristigen als auch den langfristigen Trainingsinterventionen in den Tierstudien wurden epigenetische Modifikationen beobachtet. Eine direkte Vergleichbarkeit der Auswirkungen unterschiedlicher Trainingsinterventionen bei Tieren ist vor allem aufgrund der verschiedenen untersuchten Genregionen in den unterschiedlichen Geweben nicht zielführend. Solange noch nicht klar ist, wodurch welche epigenetischen Mechanismen ausgelöst werden, können keine Beziehungen zwischen bestimmten Intensitäten oder der Dauer einer Aktivität aufgestellt werden. Zu den bestehenden Studien mit experimentellem Design ist festzustellen, dass die zentrale Komponente der einmaligen und der längerfristigen Interventionen das Ausdauertraining war, epigenetische Modifikationen durch Krafttraining oder Schnelligkeitstraining wurden bis jetzt noch nicht untersucht.

Der **sportliche Hintergrund der Proband(inn)en** war in zwei Studien jener des Leistungssportes. Yu, et al. (2002) testeten hochtrainierte Radsportler. Diese definierten sie über die gefahrene Distanz pro Woche. Terruzzi, et al. (2011) untersuchten ebenfalls Hochleistungssportler(innen) im Vergleich zu untrainierten sedentären Personen. Hier wurden Eliteathlet(inn)en als jene beschrieben, deren Leistungen mit den weltbesten Ergebnissen in ihrer jeweiligen Sportdisziplin korrelierten. In den weiteren Interventionsstudien wurden die Untersuchungen mit gesunden, sedentären Personen oder moderat trainierten Personen durchgeführt. Da Yu, et al. (2002) eine ähnliche Erhöhung der Histonphosphorylierung nach der Belastung bei Trainierten und Untrainierten, jedoch bereits in Ruhe eine erhöhte Phosphorylierung im Skelettmuskel bei ausdauertrainierten Personen feststellten, scheint eine Abklärung des Trainingszustandes vor Durchführung der Studie relevant. Erklärungen und mögliche Auswirkungen der Unterschiede zwischen Trainierten und Untrainierten werden nicht gegeben. Terruzzi, et al. (2011) beschrieben Unterschiede in der DNA-Methylierung zwischen Eliteathlet(inn)en und der Kontrollgruppe, die DNA-Hypomethylierung war in der Trainingsgruppe erhöht. Sie assoziierten die DNA-Hypomethylierung und folglich erhöhte muskelspezifische Genexpression mit einer erhöhten Fähigkeit der Muskelzellen, zu hypertrophieren.

Der Aspekt der **mitotischen und meiotischen Vererbbarkeit** epigenetischer Modifikationen, wie er in vielen Definitionen der Epigenetik wie jener von Riggs, et al. (1996) postuliert wird, bleibt in den Studien auf die Analyse innerhalb einer Generation begrenzt. Aus einer einzigen Studie (Parnpiansil, et al., 2003) können Vermutungen über eine mögliche Vererbung veränderter epigenetischer Methylierungsmuster auf die nächste

Generation durch sportliche Aktivität während der Schwangerschaft gezogen werden. Durch Umweltbedingungen und verschiedene endogene Einflussfaktoren scheinen bestimmte Genexpressionsmuster auch über Generationen epigenetisch gesteuert zu werden.

Der Einsatz eines bestimmten **Analyseverfahrens** trägt zur Vergleichbarkeit von Studienergebnissen maßgeblich bei. Um die Reliabilität der gewonnenen Daten zu sichern, ist die Auswahl der geeigneten Technik von hoher Bedeutung. In den Studien des systematischen Reviews wurden je nach Fragestellung und untersuchter epigenetischer Modifikation verschiedene Analyseverfahren eingesetzt. Von 19 Studien, die die DNA-Methylierung untersuchten, wurde in 16 Studien die Bisulfitsequenzierung der DNA zur Analyse der Methylierung der DNA eingesetzt. Barres, et al. (2009) setzten die Bisulfitsequenzierung zur Absicherung ihrer Resultate ein. Sie verwendeten die MeDIP in Kombination mit Microarray Technologien, um Veränderungen in der Promotormethylierung festzustellen und validierten die Ergebnisse mit Hilfe der Bisulfitsequenzierung. Yuasa, et al. (2009) setzten die MSP zur Untersuchung der DNA-Methylierung ein und überprüften den Methylierungszustand ebenfalls mittels Bisulfitsequenzierung. Sie erhielten hierbei übereinstimmende Ergebnisse. Diese Studien lassen eine gute Reliabilität der Ergebnisse zur DNA-Methylierung über das Verfahren der Bisulfitsequenzierung erwarten. In einer Studie von Slattery, et al. (2010) können keine näheren Erkenntnisse über die eingesetzten Verfahren gewonnen werden, es wurden unterschiedlichen Methoden zur Analyse der CIMP verwendet. Coyle, et al. (2007) setzten die quantitative MSP ein, um den Methylierungszustand der Gene zu bewerten. In Terruzzi, et al. (2011) wurde nicht die Methylierung selbst untersucht, sondern die Auswirkungen einer induzierten Hypomethylierung spezifischer Gene auf die Genexpression. Diese wurde mit der Western Blot Methode festgestellt. Eine Vergleichbarkeit zwischen Studien zur DNA-Methylierung erscheint zumindest in Hinblick auf das eingesetzte Verfahren gegeben, da das bevorzugte Verfahren die Bisulfitsequenzierung war und MSP ebenfalls kohärente Ergebnisse liefert.

Die Studien, welche Histonmodifikationen beobachteten, verwendeten verschiedene Verfahren: die Immunpräzipitation, die ChIP, den Immunblot, auch Western Blot genannt oder andere Immunassays. In elf Studien zur Untersuchung von Histonmodifikationen wurde die ChIP mit dem Einsatz spezifischer Antikörper durchgeführt. Albert und Meisterernst (2007) weisen bei der Anwendung von ChIP auf die Bedeutung der spezifischen Wechselwirkung zwischen Antikörper und Antigen hin. Ein Limit der ChIP besteht in der Verfügbarkeit geeigneter Antikörper und die notwendige Anpassung bestehender Protokolle. In zehn Studien wurden modifizierte Histonproteine oder HDACs

mit Hilfe des Immunblots nachgewiesen, wobei in drei dieser Studien (Gillespie, et al., 2009; Gong, et al., 2011; McGee, et al., 2008) die ChIP und nachfolgend der Immunblot angewendet wurden. Eine Studie (Elsner, et al., 2011) setzte ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) zur Untersuchung der HAT- und HDAC Enzymaktivität ein. Eine Studie (Tateisha, et al., 2009) wendete die RT-PCR zur Bestimmung des mRNA Levels in HDAC inhibiertem Muskel an. Ein Abstract (Méjat, et al., 2005) lieferte nicht ausreichend Informationen über das ausgewählte Analyseverfahren.

In Kapitel 8 werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nach Themen geordnet dargestellt. Die einzelnen Abschnitte beziehen sich auf ein bestimmtes Gewebe. Eine Ausnahme stellt der Abschnitt zu Epigenetik und Krebs dar, wo epigenetische Modifikationen in verschiedenen Geweben in Bezug auf die Pathologie Krebs beschrieben werden. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse aus dem **Blickwinkel des untersuchten epigenetischen Mechanismus** diskutiert.

Mehrere Studien untersuchten nicht primär die Histonmodifikationen an sich sondern die Aktivität **histonmodifizierender HDACs**, welche mit der Transkriptionsrepression durch Deacetylierung von Histonen und daraus resultierender Chromatinkondensation assoziiert werden (McGee, et al., 2009). Hierbei wurden einerseits die Signalwege untersucht, welche in der Regulation von HDACs eine Rolle spielen, und andererseits die Auswirkungen, welche HDACs auf die Transkription haben. Das Zielgewebe zur Untersuchung der Modifikationen war in allen Studien der Skelettmuskel. HDACs sind in die Kontrolle von Skelettmuskelgenen eingebunden, diese Kontrolle scheint abhängig vom Niveau der Aktivität zu sein. Méjat, et al. (2005) zeigten eine Auswirkung der Innervierung beziehungsweise Denervierung auf die Regulation von HDAC9 und die Chromatinhyperacetylierung, welche wiederum in der Regulation von Mgn und der Aktivierung von AChR eine Rolle spielen. Die Mgn Geninduktion in Abhängigkeit von einer Denervierung steht im Zusammenhang mit einer erhöhten Histonacetylierung. Tang, et al. (2006) stellten im Gegensatz zu den Beobachtungen von Méjat, et al. (2005) die Notwendigkeit der HDAC-Aktivität zur Suppression von Dach2 und der Mgn Geninduktion im denervierten Muskel fest. Jedoch liegt in dieser Studie keine Untersuchung der Chromatinacetylierung vor, eine erhöhte HDAC-Aktivität allein muss nicht direkt Veränderungen der Acetylierung hervorrufen.

Gong, et al. (2011), McGee, et al. (2004; 2008; 2010) und Vissing, et al. (2008) untersuchten weitere Signalwege mit Beteiligung der HDAC-Aktivität. Gong, et al. (2011) konnten keine Auswirkungen einer Überexpression oder Hemmung von AMPK α 2 auf die HDAC5 Bindung an MEF2 nach langfristigem Training feststellen, jedoch war der Proteingehalt von HDAC5 im Zellkern von trainiertem Muskel mit AMPK α 2

Überexpression reduziert. Dennoch scheinen andere Mechanismen als die AMPK α 2 in der Regulation des trainingsinduzierten HDAC5 Exports wichtig zu sein. Der reduzierte HDAC5 Proteingehalt nach dem Training korrelierte mit Änderungen des HDAC5 Gehalts nach der akuten Anpassung an eine einmalige Belastung. Diese führt zu einem Export von HDAC5 aus dem Zellkern, welcher durch die Phosphorylierung von HDAC5 Serinresten und daraus resultierende Bindung an 14-3-3 Chaperone initiiert wird. Dabei erfolgt eine Trennung von HDAC5 von MEF2, dies ermöglicht die Interaktion von MEF2 mit Coaktivatoren der Transkription und führt zu einer Aktivierung der MEF2-vermittelten Transkription. AMPK reguliert die Glut4 Transkription über HDAC5, körperliche Aktivität scheint über eine Reduktion der HDAC5 Bindung in der Glut4 Promotorregion eine vermehrte Glut4 Expression zu bewirken. Hierbei werden durch den HDAC5 Export nicht nur Bindungszustände verändert, sondern es erfolgen damit einhergehend Chromatinmodifikationen. Durch HATs werden H3K9 und H3K14 acetyliert, welches eine Bindung von Transkriptionsinitiationsfaktoren am Transkriptionsstart von Glut4 ermöglicht (McGee, et al., 2008). Jedoch konnten in einer Untersuchung von McGee und Hargreaves (2010) keine Auswirkungen von akutem Training auf die H3K9 und H3K14 Acetylierung festgestellt werden, nur die H3K36ac war erhöht. Möglicherweise gibt es eine zeitliche Abhängigkeit der Acetylierung in Reaktion auf Training oder die H3K9 und H3K14 Acetylierung ist nicht repräsentativ für die Acetylierung an individuellen Promotorregionen, welche durch Training reguliert werden. Trotz einer erhöhten H3K36 Acetylierung nach Training konnte keine verminderte HDAC-Aktivität festgestellt werden. Klasse II HDACs besitzen keine intrinsische HDAC-Aktivität, sondern rekrutieren HDAC3, um diese zu entfalten. Sie bewirken vielmehr das Einsetzen der HDAC-Aktivität an einer bestimmten Promotorregion. Somit kann durch die alleinige Untersuchung der Präsenz von Klasse II HDACs möglicherweise nicht direkt auf die Acetylierung der Histone und ihre Regulation der Genexpression geschlossen werden.

McGee et al. (2009; 2004) und Vissing, et al. (2008) beschreiben einen durch einmalige körperliche Aktivität hervorgerufenen Export von HDAC5 und Auswirkungen auf die MEF2 Bindung und Genexpression im Skelettmuskel. Der Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Chromatinacetylierung ist weniger klar. Zudem scheint sich körperliche Aktivität akut auf die HDAC Bindung an MEF2 auszuwirken, nicht aber nach langfristiger Aktivität. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den Studien zur Untersuchung der akuten Auswirkungen um Humanstudien und bei der Untersuchung längerfristiger Auswirkungen um eine Tierstudie handelt. Die HDAC Klasse II Phosphorylierung scheint nicht nur von der Dauer der Trainingsintervention sondern ebenso von ihrer Intensität abhängig zu sein. Dies lässt sich aus der Phosphorylierung nach einmaligem Training hoher Intensität von

80% VO₂peak, nicht aber nach einer Intensität von 40% VO₂peak schließen (Egan, et al., 2010). Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit den beobachteten HDAC-Interaktionen. Gong, et al. (2011) konnte nach langfristigem Training mit niedrigeren Intensitäten keine Veränderungen der HDAC-MEF2 Interaktion im Gegensatz zu McGee et al. (2009; 2004) und Vissing, et al. (2008) mit einmaligem Training bei hoher Intensität feststellen. Diese Ergebnisse im Skelettmuskel sind auch mit jenen einer Untersuchung durch Elsner, et al. (2011) im Gehirn zu vergleichen. Sie zeigen, dass sich unterschiedliche Trainingsprotokolle anders auf die HAT- und HDAC-Aktivität auswirken und auch Unterschiede in der Reaktion zwischen trainierten und untrainierten Tieren bestehen. Wie in den Studien von Gong, et al. (2011), McGee et al. (2009; 2004) und Vissing, et al. (2008) bei der Untersuchung der Auswirkungen körperlicher Aktivität auf epigenetische Mechanismen im Skelettmuskel beobachtet, wirkt sich akutes Training auf die HAT- und HDAC-Aktivität in H4 aus, nicht aber längerfristiges Training. Die Veränderungen der HAT- und HDAC-Aktivität und damit möglicherweise verbundene Histonmodifikationen als Antwort auf Training sind zudem als sehr kurzlebig einzustufen.

Ein weiterer Aspekt in Egan et al. (2010) war die Beobachtung eines Einflusses des HDAC Klasse II Signalweges auf eine erhöhte PGC-1 α Expression im Skelettmuskel. Es besteht die Möglichkeit, dass die durch Training erhöhte Phosphorylierung von HDACs der Klasse II und deren Export aus dem Nucleus in Zusammenhang mit einer erhöhten Acetylierung der Histone in der Promotorregion von PGC-1 α und einer erleichterten Zugänglichkeit durch die Auflockerung des Chromatins steht. Dies könnte ein zugrundeliegender epigenetischer Regulationsmechanismus nach einer akuten Trainingsintervention sein, welcher in weiterer Folge zu einer erhöhten Menge an PGC-1 α mRNA führt. Auch scheint es grundlegende Unterschiede des HDAC Klasse II Levels zwischen langsamen und schnellen Muskelfasern zu geben. Potthoff, et al. (2007) zeigten ein niedrigeres HDAC-Level in langsamen Muskelfasern als in schnellen Muskelfasern. Die Balance zwischen HATs und HDACs beeinflusst die Muskelleistung maßgeblich, da durch den Abbau bzw. Export von HDAC II Proteinen die MEF2 aktiviert wird. Dies fördert die Ausbildung langsamer Muskelfasern und erhöht die Muskelausdauer und die Ermüdungsresistenz. Eine erzwungene HDAC5 Expression verhindert die Fasertypumwandlung von schnellen in langsame Muskelfasern durch vierwöchiges Training. Der Skelettmuskelphänotyp wird durch den Grad der Repression von MEF2 durch HDAC der Klasse II gesteuert, eine erhöhte HDAC-Aktivität führt zur Suppression der MEF2-Aktivität und zur Ausbildung des *fast-fiber* Phänotyps. Inwiefern sich die unterschiedliche Präsenz der HDACs auf die Fähigkeit zur Entwicklung eines schnellen oder langsamen Muskelfaserphänotyps und auch auf die Expression von Genen schneller

oder langsamer Muskelfasern durch die Modifikation der umgebenden Chromatinstrukturen auswirkt, ist noch zu untersuchen.

Neben der Untersuchung der Klasse II HDACs zeigten zwei Studien Auswirkungen der HDAC1-Aktivität im Skelettmuskel. In der Promotorregion führt die HDAC1 Expression zu einer Reduktion der H3 und H4 Acetylierung und unterdrückt den Effekt der Glucocorticoide (Amat, et al., 2007). Ein Unterschied besteht auch in der Bindung von HDAC1 an bestimmte Promotorregionen in RhoB (Yoon, et al., 2007), welche zu einer altersabhängigen Reduktion der RhoB mRNA und Förderung der Bildung von Heterochromatin am RhoB Promotor führt. Die Anwesenheit von HDAC1 wie HDAC5 bewirkt eine verminderte Genexpression im Skelettmuskel über Modifikationen der Chromatinstruktur.

Die in den Studien direkt untersuchten **Histonmodifikationen** sind die Acetylierung, Methylierung und Phosphorylierung der Aminosäurereste. Dabei wurden in drei Studien die globale Histonacetylierung von H3 oder H4 oder beider Histone untersucht, 14 Studien untersuchten einen oder mehrere spezifische Aminosäurereste an Histonschwänzen und hier vor allem in bestimmten Regionen. Die untersuchten Bereiche sind die Promotorregionen, da sich Strukturveränderungen des Chromatins in diesen Regionen direkt auf die Aktivierung oder Suppression der Genexpression auswirken. Drei Studien untersuchten die akuten Anpassungsprozesse an körperliche Aktivität im Skelettmuskel, wobei in McGee, et al. (2009) trotz beobachteten HDAC-Exports keine Veränderungen der H3K9 und H3K14 Acetylierung festgestellt wurden. Jedoch konnte eine erhöhte H3K36 Acetylierung und in Smith, et al. (2008) eine erhöhte globale Histon H3 Acetylierung festgestellt werden. Yu, et al. (2003) zeigten mit einer Beobachtung einer erhöhten H3S10p im Skelettmuskel nach einmaliger Belastung, dass durch eine einmalige Trainingsintervention epigenetische Modifikationen auftreten. Histonmodifikationen als akute Anpassungserscheinungen treten allerdings nur an bestimmten Aminosäureresten der Histonschwänze auf, wie in McGee, et al. (2009) gezeigt wurde. Auch eine globale Erhöhung der H3 Acetylierung kann durch eine Erhöhung an einigen und keine Veränderungen an anderen Aminosäureresten entstehen.

Fünf Studien untersuchten **epigenetische Histonmodifikationen nach längerfristigem Training**. Fischer, et al.(2007) und Bilanz-Bleuel, et al. (2005) verglichen Histonmodifikationen in Hippocampus und Cortex vor und nach der Trainingsintervention, Collins, et al. (2009) hingegen verglichen die Auswirkungen von Stress auf Histonmodifikationen zwischen trainierten und untrainierten Tieren. Die Beobachtungen erhöhter H3 und H4 Acetylierung von Fischer, et al. lassen sich nicht mit den Ergebnissen von Elsner, et al. (2011) verknüpfen, welche keine veränderte HAT- und HDAC-Aktivität

nach zweiwöchiger körperlicher Aktivität feststellten. Die beiden Studien unterschieden sich jedoch in der Art der Intervention, in ersterer erfolgt vierwöchige freiwillige körperlicher Aktivität und in zweiter zweiwöchiges erzwungenes Laufen. Eine Untersuchung der direkten Zusammenhänge zwischen HAT- und HDAC-Aktivität und der Acetylierung an spezifischen Positionen des Histons könnten möglicherweise genauere Aufschlüsse liefern. Bilang-Bleuel, et al. (2005) stellten Veränderungen der untersuchten Histonmodifikationen nach langfristigem Training fest, und Collins, et al. (2009) beobachteten einen Einfluss des Trainingszustandes auf stressinduzierte epigenetische Reaktionen. Zhou, et al. (2011) zeigten durch längerfristiges Ausdauertraining einen Anstieg von H3K9ac in Promotorregionen in Zusammenhang mit der Immunreaktion der Knochenmarksmakrophagen. Dies zeigt die Spezifität des Gewebes und der Region, da McGee, et al. (2009) keine Veränderungen in der H3K9ac im Skelettmuskel nach Ausdauertraining beobachteten, Zhou, et al. (2011) in Knochenmarksmakrophagen im peripheren Blut in spezifischen Promotorregionen hingegen schon. Pandorf, et al. (2009) konnten das Ausbleiben von Reizen auf die Skelettmuskulatur mit epigenetischen Histonmodifikationen in Verbindung setzen. Die Erhöhung beziehungsweise Reduktion der Acetylierung und Trimethylierung unterschied sich nach Skelettmuskel und MHC Genen der schnellen und langsamen Muskelfasern. Die erhöhte Trimethylierung und Acetylierung in Promotorregionen der schnellen Muskelfasern und Reduktion in langsamen Muskelfasern war konform mit veränderten Mustern der Genexpression. Die Studien zeigen, dass langfristige Trainingsinterventionen oder die Entlastung zu epigenetischen Veränderung an den Histonen H3 und H4 führen, wobei ein enger Zusammenhang mit der Genexpression besteht.

Sieben weitere Studien untersuchten **Histonmodifikationen**, wobei jede der Studien eine andere Region **innerhalb der Skelettmuskulatur** analysierte, welches direkte Vergleiche der Histonmodifikationen nicht zulässt. Dabei wurden Signalwege, welche die Histonmodifikationen beeinflussen, exogene Faktoren wie das Alter und Auswirkungen bestimmter Histonmodifikationen auf die Genexpression untersucht. Das Alter als exogener Faktor korrelierte in zwei Studien mit veränderten Histonacetylierungen und Histonmethylierungen im Skelettmuskel, jedoch nicht an allen untersuchten Aminosäureresten. Ryu, et al. (2011) zeigten zwar eine Abnahme der H3K4 Trimethylierung mit dem Alter in den Wnt-Antagonisten Promotorregionen, hingegen nicht der H3K9 und der H3K27 Trimethylierung. Auch Yoon, et al. (2007) stellten Veränderungen fest, die Abnahme der RhoB Transkription ging mit einer Abnahme der H3K4 Methylierung einher, in dieser Region nahm die H3K9 Methylierung zu. Dies verdeutlicht die Spezifität der Histonmodifikationen für bestimmte Regionen.

In unterschiedlichen Regionen wirken sich die Histonmodifikationen auch verschieden auf die Genexpression aus. Eine H3K9 Dimethylierung führte zu verminderter Genexpression von Mgn (Gillespie, et al., 2009), eine H3K4 Trimethylierung und H3K9 Dimethylierung stimulierten die transkriptionelle Aktivierung der Myf5 Gene im Skelettmuskel (McKinnell, et al., 2008). Hinsichtlich der Signalwege zeigten Palacios, et al. (2010) eine Signalwirkung von p38 auf die H3K27me3 und H3K9ac und H3K14ac, die Bindung von Jhdm2a wirkte sich auf die H3K9me2 in der PPRE des UCP1 Gens aus (Tateishi, et al., 2009) und Glucocorticoide erhöhten die Histonacetylierung in der proximalen UCP3 Promotorregion (Amat, et al., 2007). Diese Studien unterstreichen, dass sich das Zellmilieu und die Präsenz unterschiedlicher zellulärer Signalfaktoren wie Hormone über Histonmodifikationen auf die Genexpression auswirken

In den Studien zur Untersuchung der **DNA-Methylierungen in Zusammenhang mit Sport** liegt keine Analyse der Auswirkungen einer einmaligen Belastung auf die DNA-Methylierung vor. Es können somit keine Aussagen darüber getroffen werden, ob durch körperliche Aktivität kurzfristige epigenetische Modifikationen der DNA erfolgen. Bei der Auswirkungen der körperlichen Aktivität auf die DNA-Methylierung wird zwischen Interventionen und retrospektiven Untersuchungen unterschieden.

Die Ergebnisse zur **DNA-Methylierung** in vier Studien mit **langfristiger Intervention** lassen sich aufgrund unterschiedlicher Gewebe und spezifischer Promotorregionen nicht direkt miteinander in Bezug setzen. Alibegovic, et al. (2010) beschrieben einen Trend zur erhöhten Methylierung der Promotorregion von PGC-1 α im Skelettmuskel nach Inaktivität, Gomez-Pinilla, et al. (2011) zeigten eine reduzierte DNA-Methylierung des BDNF-Promotor Exon IV im Hippocampus nach einwöchiger freiwilliger Bewegung in der Trainingsgruppe, Nakajima, et al. (2010) beobachteten eine höhere DNA-Methylierung der ASC-Promotorregion im Blut nach langfristigem Walkingtraining in der Trainingsgruppe als in der Kontrollgruppe und Zeng, et al. (2011) konstatierten eine Veränderung der DNA-Methylierung in 43 Genen nach langfristigem Walkingtraining, die DNA-Methylierung von L3MBTL1 war in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Eine DNA-Methylierung wird im Allgemeinen mit einer Suppression der Genaktivität assoziiert. Diese vier Studien zur Untersuchung von Auswirkungen des Trainings auf die DNA-Methylierung zeigen, dass langfristiges Ausdauertraining eine Veränderung der DNA-Methylierung in bestimmten Regionen der untersuchten Gewebe initiiert.

Mit Ausnahme der Studie von Terruzzi, et al. (2011) untersuchten alle Studien mit **retrospektiver Erfassung** der körperlichen Aktivität den Zusammenhang zwischen **DNA-Methylierung** und Krebs im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität. Eine positive Auswirkung der körperlichen Aktivität auf das Krebsrisiko durch verringerte DNA-

Methylierung von Regionen der Tumorsuppressorgenen oder umgekehrt eine erhöhte Methylierung von Regionen, welchen mit erhöhtem Krebsrisiko assoziiert werden, konnte jedoch nicht in allen Regionen festgestellt werden. Coyle, et al., (2007) beschrieben einen Trend in Richtung negativen Zusammenhang zwischen Dauer der körperlichen Aktivität und Hypermethylierung von Tumorsuppressorgenen, dieser bestand jedoch nicht in allen Promotorregionen. Zhang, et al. (2011) fanden einen Trend zu einem positiven Zusammenhang zwischen der DNA-Methylierung einer mit erhöhtem Krebsrisiko assoziierten Region und körperlicher Aktivität, Yuasa, et al. (2009) zeigten mit diesen Resultaten einhergehende Analyseergebnisse. In deren Studie wurde eine höhere Häufigkeit der Methylierung eines Markers der Krebsentstehung bei inaktiven Personen als bei aktiven Personen gemessen. Die Studien zeigen einen Einfluss der körperlichen Aktivität, deren Intensität, Dauer und Inhalte nicht näher definiert sind, auf Gene in Zusammenhang mit der Entstehung von Krebs. Die Studien lassen die DNA-Methylierung als durch Sport beeinflussten epigenetischen Effekt mit Bedeutung für das Krebsrisiko erscheinen, jedoch sind die Auswirkungen nicht bei allen untersuchten Genen zu beobachten. Slattery, et al. (2007; 2010) und Hughes, et al. (2011), welche die DNA-Methylierung im Rahmen von CIMP analysierten, erhielten unterschiedliche Ergebnisse in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und CIMP-Tumorrisiko. Slattery, et al. (2007) und Hughes, et al. (2011) fanden eine positive Auswirkung von körperlicher Aktivität auf das CIMP Tumorrisiko bei Darmkrebs und Dickdarmkrebs, Slattery, et al. (2010) hingegen konnten keinen Einfluss von langfristiger körperlicher Aktivität in der Vergangenheit auf die Entwicklung von CIMP-High Tumoren bei Enddarmkrebs erkennen. Während zwei Studien zeigen, dass höhere körperliche Aktivität mit niedrigerem Krebsrisiko assoziiert werden, zeigt eine Studie keine Verbindung zwischen CIMP, Krebsrisiko und körperlicher Aktivität.

In Studien **ohne Intervention** werden die **DNA-Methylierungen** in bestimmten Regionen der Skelettmuskulatur in Zusammenhang mit Krankheit, Alter, Geburtsgewicht und Ernährung untersucht. Inwieweit durch körperliche Aktivität in diesen Gruppen eine Veränderung der epigenetischen Muster hervorgerufen werden kann, gilt es zu untersuchen. In einigen, jedoch nicht in allen untersuchten Genen stellten Rönn, et al. (2008) und Ling, et al. (2007) einen Anstieg der DNA-Methylierung mit dem Alter fest, ebenso korrelierte die Genexpression in einigen Genen negativ mit der DNA-Methylierung, in einigen konnte hingegen kein Zusammenhang festgestellt werden. Aus den Ergebnissen dieser Studien lassen sich keine klaren Muster zur Entwicklung der DNA-Methylierung und ihrem Zusammenhang mit der Genexpression im alternden Skelettmuskel ableiten. Brons, et al. (2010) zeigten in Genen des Metabolismus einen

stärkeren Einfluss der Ernährung auf die DNA-Methylierung als des Geburtsgewichts. Möglicherweise kann durch Sport eine ähnliche Wirkung erzielt werden. Skelettmuskelgene, welche in der Entwicklung oder bei bestehendem T2DM betroffen sind, werden zum Teil durch die DNA-Methylierung beeinflusst. In den Studien von Barres, et al. (2009), Kulkarni, et al. (2011) und Nikoshkov, et al. (2011) stand eine erhöhte DNA-Methylierung immer in negativem Zusammenhang mit der mRNA Expression des methylierten Gens, dies erlaubt den Rückschluss auf ein Silencing durch die Methylierung dieser Promotorregionen. Sowohl in den Promotorregionen von PGC-1 α , PKD4 und Igfr war die DNA-Methylierung bei T2DM erhöht, nicht jedoch von Insr und Igf, welche in Diabetes ebenso eine Rolle spielen. Inwiefern durch Sport eine Veränderung der Methylierung der Promotorregionen der in T2DM involvierten Gene hervorgerufen werden kann, könnte für die langfristige Prävention des Risikos an T2DM zu erkranken, von Bedeutung sein.

Körperliches Training aber auch fehlendes Training oder vollkommene Inaktivität scheinen durch epigenetische Mechanismen die Prozesse der Signalübertragung im Muskel und auch die Muster der Genexpression in schnellen und langsamen Muskelfasern zu beeinflussen.

Die Frage, ob es einen Einfluss des Sports auf die Epigenetik gibt und durch den Sport epigenetische Mechanismen ausgelöst werden, lässt sich mit Hilfe der Ergebnisse der aktuell existierenden Studien mit ja beantworten. Jedoch sind die Untersuchungen nur auf spezifische Bereiche des gesamten Organismus beschränkt und beziehen sich häufig auf einen pathologischen Hintergrund.

10. Ausblick

Die bestehenden Studien liefern neue Erkenntnisse über mögliche Zusammenhänge zwischen Epigenetik und Sport, jedoch bleiben noch sehr viele Fragen ungeklärt. Im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität erscheinen vor allem Studien interessant, welche langfristige Auswirkungen und deren epigenetische Wirkmechanismen auf den Organismus untersuchen. In der Erforschung der Interaktionen liegt großes Potenzial und es gilt zu klären, wie Sport die Genexpression über längere Zeit durch spezifische epigenetische Mechanismen verändert. Es gilt zu untersuchen, inwieweit Histonmodifikationen durch körperliche Aktivität auch langfristig in der Regulation der Expression bestimmter Gene eine Rolle spielen oder ob sie primär in der akuten Anpassung an körperliche Aktivität von Bedeutung sind. Ebenso sind weitere Untersuchungen zur DNA-Methylierung in Zusammenhang mit Sport und der Entwicklung von Pathologien wie Krebs oder Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen. Möglicherweise wirken sich bestimmte Aktivitätsformen über hemmende epigenetische Mechanismen positiv auf die Krankheitsentwicklung aus. Vor allem zur Erklärung der gesundheitsfördernden Wirkung und der gezielten Erstellung von Bewegungsprogrammen könnte die Epigenetik von großer Bedeutung sein. Zweetslot, et al. (2009) sprechen die Notwendigkeit der Beantwortung großer Themenfelder an. Hierzu zählen sie die Frage der Rolle der Epigenetik in der Regulation von Genen, welche in das Skelettmuskelremodeling involviert sind. Zu klären gilt, ob die epigenetische Regulation in die Ausbildung von Muskelphänotypen mit pathologischen Ausprägungen wie Muskelatrophie im Alter, Muskeldystrophien oder Herzmyopathien involviert ist.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen nur Vermutungen über eine Vererbbarkeit bestimmter epigenetischer Marker im Chromatin im Zusammenhang mit Sport von einer Generation auf die nächste vor. Wie stark eine durch Training erworbene sportliche Leistungsfähigkeit bei Spitzenathlet(inn)en von einer Generation auf die nächste über epigenetische Mechanismen vererbt werden kann und ob eine epigenetische Adaptation an bestimmte Reize erfolgen kann, ist noch ungeklärt. Ein zu berücksichtigender Aspekt scheint die Phase der Beeinflussung von außen zu sein. Ob bestimmte Phasen im Leben der Eltern oder während der Schwangerschaft der Mutter sich besonders prägend auf epigenetisch veränderte Genexpressionsmuster auswirken, ist sowohl aus sportlicher wie aus allgemein gesundheitlicher Perspektive von Interesse.

Interventionsstudien beschäftigten sich bisher primär mit den Auswirkungen von Ausdauersport auf epigenetische Mechanismen, jedoch sollten in Zukunft auch Krafttraining, Koordinationstraining oder Schnelligkeitstraining miteinbezogen werden. Inwieweit Einflüsse auf epigenetische Mechanismen in Zusammenhang mit Kraft-,

Koordinations- oder Schnelligkeitstraining bestehen, ist noch offen. Eine Frage in diesem Bereich wäre, ob Epigenetik in das Silencing oder die Aktivierung bestimmter Gene involviert ist, die spezifisch auf Reize eines Schnelligkeitstrainings reagieren und die Expression von Genen, welche für die Entwicklung der Ausdauerfähigkeit verantwortlich sind, verhindern beziehungsweise in umgekehrter Weise Signalwege zur Ausdauerentwicklung aktivieren und jene Gene in Zusammenhang mit einer Verbesserung der Schnelligkeit stilllegen.

Die angeführten Fragen sind nur einige Aspekte, welche sich durch die Epigenetik in der Sportwissenschaft eröffnen und für die Trainingsgestaltung, aber auch in der Prävention oder Minderung von Krankheiten eine Rolle spielen. Welche Rolle sie für die körperliche Aktivität spielen und wie sich die strukturelle Anpassung von Regionen innerhalb der Chromosomen zur Registrierung, Signalisierung und Weiterleitung veränderter Aktivitätszustände (Bird, 2007) auswirkt, gilt es in Zukunft zu erforschen.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Ebenen der Chromatinstruktur.....	8
Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Nucleosoms	9
Abbildung 3: Epigenetische Mechanismen und epigenetische Faktoren.	13
Abbildung 4: Methylierung und Demethylierung von DNA	15
Abbildung 5: Methyl-CpG-binde-Domänen Proteine.....	16
Abbildung 6: Histonmodifikationen	17
Abbildung 7: Crosstalk zwischen Histonmodifikationen.	23
Abbildung 8: Chromatin-Remodeling Mechanismen.....	26
Abbildung 9: ChIP-Techniken im Überblick	31
Abbildung 10: Ein- und ausgeschlossene Studien	37
Abbildung 11: Darstellung der eingeschlossenen Studien mit Parameter „körperliche Aktivität“	38
Abbildung 12: Darstellung der eingeschlossenen Studien mit Parameter „Skelettmuskulatur“, aber ohne Parameter „körperliche Aktivität“	39

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Treffer der Suche nach Schlagwörtern in PubMed	34
Tabelle 2: Studienübersicht Epigenetik und körperliche Aktivität.....	41
Tabelle 3: Studienübersicht Epigenetik und Skelettmuskulatur	52

LITERATURVERZEICHNIS

- Albert, T., & Meisterernst, M. (2007). Die Entschlüsselung des Epigenoms. *Biospektrum. Sonderheft zur Biotechnica*, 13, 12-13.
- Alberts, B., Nover, L., & Bronold, M. (2005). *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie* (3. Aufl. ed.). Weinheim: Wiley-VCH.
- Alibegovic, A. C., Sonne, M. P., Hojbjerre, L., Bork-Jensen, J., Jacobsen, S., Nilsson, E., Faerch, K., Hiscock, N., Mortensen, B., Friedrichsen, M., Stallknecht, B., Dela, F., & Vaag, A. (2010). Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299(5), E752-763.
- Allis, C. D., Jenuwein, T., & Reinberg, D. (2007). *Epigenetics*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Amat, R., Solanes, G., Giralt, M., & Villarroya, F. (2007). SIRT1 is involved in glucocorticoid-mediated control of uncoupling protein-3 gene transcription. *The Journal of biological chemistry*, 282(47), 34066-34076.
- Baar, K. (2010). Epigenetic control of skeletal muscle fibre type. *Acta physiologica*, 199(4), 477-487.
- Baldwin, K. M., & Haddad, F. (2010). Research in the exercise sciences: where we are and where do we go from here--Part II. *Exercise and sport sciences reviews*, 38(2), 42-50.
- Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2005). Reversing histone methylation. *Nature*, 436(7054), 1103-1106.
- Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research*, 21(3), 381-395.
- Bannister, A. J., Schneider, R., & Kouzarides, T. (2002). Histone methylation: dynamic or static? *Cell*, 109(7), 801-806.
- Barres, R., Osler, M. E., Yan, J., Rune, A., Fritz, T., Caidahl, K., Krook, A., & Zierath, J. R. (2009). Non-CpG methylation of the PGC-1 α promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell metabolism*, 10(3), 189-198.
- Berger, S. L. (2007). The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 447(7143), 407-412.
- Bernstein, B. E., Meissner, A., & Lander, E. S. (2007). The mammalian epigenome. *Cell*, 128(4), 669-681.
- Biel, M., Wascholowski, V., & Giannis, A. (2005). Epigenetik – ein Epizentrum der Genregulation: Histone und histonmodifizierende Enzyme. *Angewandte Chemie*, 117(21), 3248–3280.
- Bilang-Bleuel, A., Ulbricht, S., Chandramohan, Y., De Carli, S., Droste, S. K., & Reul, J. M. (2005). Psychological stress increases histone H3 phosphorylation in adult dentate gyrus granule neurons: involvement in a glucocorticoid receptor-dependent behavioural response. *The European journal of neuroscience*, 22(7), 1691-1700.
- Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396-398.
- Bird, A., & Wolffe, A. P. (1999). Methylation-induced repression--belts, braces, and chromatin. *Cell*, 99(5), 451-454.
- Black, J. C., & Whetstone, J. R. (2011). Chromatin landscape: methylation beyond transcription. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(1), 9-15.
- Bloch, W. (2007). Neue molekular- und zellbiologische Ansätze in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 58(9), 338-243.
- Bock, C., & Lengauer, T. (2008). Computational epigenetics. *Bioinformatics*, 24(1), 1-10.
- Brandl, A., Heinzl, T., & Kramer, O. H. (2009). Histone deacetylases: salesmen and customers in the post-translational modification market. *Biology of the cell / under the auspices of the European Cell Biology Organization*, 101(4), 193-205.
- Brons, C., Jacobsen, S., Nilsson, E., Ronn, T., Jensen, C. B., Storgaard, H., Poulsen, P., Groop, L., Ling, C., Astrup, A., & Vaag, A. (2010). Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(6), 3048-3056.
- Burgio, G., Onorati, M. C., & Corona, D. F. (2010). Chromatin remodeling regulation by small molecules and metabolites. *Biochimica et biophysica acta*, 1799(10-12), 671-680.
- Cheng, X., & Blumenthal, R. M. (2010). Coordinated chromatin control: structural and functional linkage of DNA and histone methylation. *Biochemistry*, 49(14), 2999-3008.

- Choudhuri, S., Cui, Y., & Klaassen, C. D. (2010). Molecular targets of epigenetic regulation and effectors of environmental influences. *Toxicology and applied pharmacology*, 245(3), 378-393.
- Clayton, A. L., Hazzalin, C. A., & Mahadevan, L. C. (2006). Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Molecular cell*, 23(3), 289-296.
- Clouaire, T., & Stancheva, I. (2008). Methyl-CpG binding proteins: specialized transcriptional repressors or structural components of chromatin? *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 65(10), 1509-1522.
- Collins, A., Hill, L. E., Chandramohan, Y., Whitcomb, D., Droste, S. K., & Reul, J. M. (2009). Exercise improves cognitive responses to psychological stress through enhancement of epigenetic mechanisms and gene expression in the dentate gyrus. *PloS one*, 4(1), e4330.
- Coyle, Y. M., Xie, X. J., Lewis, C. M., Bu, D., Milchgrub, S., & Euhus, D. M. (2007). Role of physical activity in modulating breast cancer risk as defined by APC and RASSF1A promoter hypermethylation in nonmalignant breast tissue. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(2), 192-196.
- de Ruijter, A. J., van Gennip, A. H., Caron, H. N., Kemp, S., & van Kuilenburg, A. B. (2003). Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *The Biochemical journal*, 370(Pt 3), 737-749.
- DeAngelis, J. T., Farrington, W. J., & Tollefsbol, T. O. (2008). An overview of epigenetic assays. *Molecular biotechnology*, 38(2), 179-183.
- Delcuve, G. P., Rastegar, M., & Davie, J. R. (2009). Epigenetic control. *Journal of cellular physiology*, 219(2), 243-250.
- Doerfler, W. (2005). DNAMethylierung – ein wichtiges genetisches Signal in Biologie und Pathogenese. *Med Genetik*, 17, 260-264.
- Egan, B., Carson, B. P., Garcia-Roves, P. M., Chibalin, A. V., Sarsfield, F. M., Barron, N., McCaffrey, N., Moyna, N. M., Zierath, J. R., & O'Gorman, D. J. (2010). Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol*, 588(Pt 10), 1779-1790.
- Elliott, W. H., & Elliott, D. C. (2009). *Biochemistry and molecular biology* (4th ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Elsner, V. R., Lovatelli, G. A., Bertoldi, K., Vanzella, C., Santos, F. M., Spindler, C., de Almeida, E. F., Nardin, P., & Siqueira, I. R. (2011). Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. *Neuroscience*, 192, 580-587.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447(7141), 178-182.
- Gibney, E. R., & Nolan, C. M. (2010). Epigenetics and gene expression. *Heredity*, 105(1), 4-13.
- Gibron, W. T. (2009). Key Concepts in Human Genetics: Understanding the Complex Phenotype. . In M. Collins (Ed.), *Genetics and Sports* (Vol. Med Sports Sci, S. 1-10).
- Gillespie, M. A., Le Grand, F., Scime, A., Kuang, S., von Maltzahn, J., Seale, V., Cuenda, A., Ranish, J. A., & Rudnicki, M. A. (2009). p38- γ -dependent gene silencing restricts entry into the myogenic differentiation program. *The Journal of cell biology*, 187(7), 991-1005.
- Gomez-Pinilla, F., Zhuang, Y., Feng, J., Ying, Z., & Fan, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *The European journal of neuroscience*, 33(3), 383-390.
- Gong, H., Xie, J., Zhang, N., Yao, L., & Zhang, Y. (2011). MEF2A binding to the Glut4 promoter occurs via an AMPK α 2-dependent mechanism. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(8), 1441-1450.
- Haig, D. (2006). Weismann Rules! OK? Epigenetics and the Lamarckian temptation. *Biology & Philosophy*, 22(3), 415-428.
- Hattori, N., & Ushijima, T. (2011). Analysis of Gene-specific DNA Methylation. In T. O. Tollefsbol (Ed.), *Handbook of Epigenetics* (S. 125-134). San Diego: Academic Press.
- Ho, D. H., & Burggren, W. W. (2010). Epigenetics and transgenerational transfer: a physiological perspective. *The Journal of experimental biology*, 213(1), 3-16.
- Hughes, L. A., Simons, C. C., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., de Goeij, A. F., de Bruine, A. P., van Engeland, M., & Weijnenberg, M. P. (2011). Body size, physical activity and risk

- of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PloS one*, 6(4), e18571.
- Jablonka, E., & Lamb, M. J. (2002). The changing concept of epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981, 82-96.
- Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature genetics*, 33 Suppl, 245-254.
- Kaliman, P., Parrizas, M., Lalanza, J. F., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing research reviews*.
- Klose, R. J., & Bird, A. P. (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends in biochemical sciences*, 31(2), 89-97.
- Knippers, R. (2006). *Molekulare Genetik 68 Tabellen* (9., komplett überarb. Aufl. ed.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Korochkin, L. I. (2006). [What is epigenetics]. *Genetika*, 42(9), 1156-1164.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128(4), 693-705.
- Kouzarides, T., & Berger, S. L. (2007). Chromatin modifications and their mechanism of action. In C. D. Allis, T. Jenuwein & D. Reinberg (Eds.), *Epigenetics* (S. 191-210). Cold Spring Harbor, N.Y: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Kulkarni, S. S., Salehzadeh, F., Fritz, T., Zierath, J. R., Krook, A., & Osler, M. E. (2011). Mitochondrial regulators of fatty acid metabolism reflect metabolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*.
- Lan, F., & Shi, Y. (2009). Epigenetic regulation: methylation of histone and non-histone proteins. *Science in China. Series C, Life sciences / Chinese Academy of Sciences*, 52(4), 311-322.
- Lee, D. Y., Teyssier, C., Strahl, B. D., & Stallcup, M. R. (2005). Role of protein methylation in regulation of transcription. *Endocrine reviews*, 26(2), 147-170.
- Levenson, J. M., & Sweatt, J. D. (2005). Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(2), 108-118.
- Lexell, J., Henriksson-Larsen, K., & Sjostrom, M. (1983). Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. 2. A study of cross-sections of whole m. vastus lateralis. *Acta physiologica Scandinavica*, 117(1), 115-122.
- Li, E., & Bird, A. (2007). DNA Methylation in Mammals. In C. D. Allis, T. Jenuwein & D. Reinberg (Eds.), *Epigenetics* (S. 341-356). Cold Spring Harbor, N.Y Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Li, K. K., Luo, C., Wang, D., Jiang, H., & Zheng, Y. G. (2010). Chemical and biochemical approaches in the study of histone methylation and demethylation. *Medicinal research reviews*.
- Lim, S. J., Tan, T. W., & Tong, J. C. (2010). Computational Epigenetics: the new scientific paradigm. *Bioinformatics*, 4(7), 331-337.
- Ling, C., & Groop, L. (2009). Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718-2725.
- Ling, C., Poulsen, P., Simonsson, S., Ronn, T., Holmkvist, J., Almgren, P., Hagert, P., Nilsson, E., Mabey, A. G., Nilsson, P., Vaag, A., & Groop, L. (2007). Genetic and epigenetic factors are associated with expression of respiratory chain component NDUFB6 in human skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*, 117(11), 3427-3435.
- Loizou, J. I., Murr, R., Finkbeiner, M. G., Sawan, C., Wang, Z. Q., & Herceg, Z. (2006). Epigenetic information in chromatin: the code of entry for DNA repair. *Cell cycle*, 5(7), 696-701.
- Margueron, R., Trojer, P., & Reinberg, D. (2005). The key to development: interpreting the histone code? *Current opinion in genetics & development*, 15(2), 163-176.
- Marmorstein, R., & Trievel, R. C. (2009). Histone modifying enzymes: structures, mechanisms, and specificities. *Biochimica et biophysica acta*, 1789(1), 58-68.
- McCarrey, J. R. (2008). Epigenetik. Was ist das und warum ist sie wichtig für die Fortpflanzungsmedizin? *Gynäkologische Endokrinologie, Suppl 1*, 1-6.
- McGee, S. L., Fairlie, E., Garnham, A. P., & Hargreaves, M. (2009). Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J Physiol*, 587(Pt 24), 5951-5958.
- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2004). Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle. *Diabetes*, 53(5), 1208-1214.
- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2010). Histone modifications and skeletal muscle metabolic gene expression. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 37(3), 392-396.

- McGee, S. L., van Denderen, B. J., Howlett, K. F., Mollica, J., Schertzer, J. D., Kemp, B. E., & Hargreaves, M. (2008). AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*, 57(4), 860-867.
- McKinnell, I. W., Ishibashi, J., Le Grand, F., Punch, V. G., Addicks, G. C., Greenblatt, J. F., Dilworth, F. J., & Rudnicki, M. A. (2008). Pax7 activates myogenic genes by recruitment of a histone methyltransferase complex. *Nature cell biology*, 10(1), 77-84.
- McKinsey, T. A., Zhang, C. L., & Olson, E. N. (2001). Control of muscle development by dueling HATs and HDACs. *Current opinion in genetics & development*, 11(5), 497-504.
- Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child development*, 81(1), 41-79.
- Méjat, A., Ramond, F., Bassel-Duby, R., Khochbin, S., Olson, E. N., & Schaeffer, L. (2005). Histone deacetylase 9 couples neuronal activity to muscle chromatin acetylation and gene expression. *Nature neuroscience*, 8(3), 313-321.
- Mellor, J., Dudek, P., & Clynes, D. (2008). A glimpse into the epigenetic landscape of gene regulation. *Current opinion in genetics & development*, 18(2), 116-122.
- Mills, K. I., & Ramsahoye, B. H. (2002). DNA methylation protocols. Overview. *Methods in molecular biology*, 200, 1-7.
- Minard, M. E., Jain, A. K., & Barton, M. C. (2009). Analysis of epigenetic alterations to chromatin during development. *Genesis*, 47(8), 559-572.
- Murrell, A., Rakyar, V. K., & Beck, S. (2005). From genome to epigenome. *Human molecular genetics*, 14 Spec No 1, R3-R10.
- Nakajima, K., Takeoka, M., Mori, M., Hashimoto, S., Sakurai, A., Nose, H., Higuchi, K., Itano, N., Shiohara, M., Oh, T., & Taniguchi, S. (2010). Exercise effects on methylation of ASC gene. *Int J Sports Med*, 31(9), 671-675.
- Nikoshkov, A., Sunkari, V., Savu, O., Forsberg, E., Catrina, S. B., & Brismar, K. (2011). Epigenetic DNA methylation in the promoters of the Igf1 receptor and insulin receptor genes in db/db mice. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(4), 405-409.
- Palacios, D., Mozzetta, C., Consalvi, S., Caretti, G., Saccone, V., Proserpio, V., Marquez, V. E., Valente, S., Mai, A., Forcales, S. V., Sartorelli, V., & Puri, P. L. (2010). TNF/p38alpha/polycomb signaling to Pax7 locus in satellite cells links inflammation to the epigenetic control of muscle regeneration. *Cell stem cell*, 7(4), 455-469.
- Pandorf, C. E., Haddad, F., Wright, C., Bodell, P. W., & Baldwin, K. M. (2009). Differential epigenetic modifications of histones at the myosin heavy chain genes in fast and slow skeletal muscle fibers and in response to muscle unloading. *American journal of physiology. Cell physiology*, 297(1), C6-16.
- Parnpiansil, P., Jutapakdeegul, N., Chentanez, T., & Kotchabhakdi, N. (2003). Exercise during pregnancy increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor mRNA expression and spatial learning in neonatal rat pup. *Neuroscience letters*, 352(1), 45-48.
- Peterson, C. L., & Laniel, M. A. (2004). Histones and histone modifications. *Current biology : CB*, 14(14), R546-551.
- Portela, A., & Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 28(10), 1057-1068.
- Potthoff, M. J., Wu, H., Arnold, M. A., Shelton, J. M., Backs, J., McAnally, J., Richardson, J. A., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2007). Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *The Journal of clinical investigation*, 117(9), 2459-2467.
- Ptashne, M. (2007). On the use of the word 'epigenetic'. *Current biology : CB*, 17(7), R233-236.
- Quina, A. S., Buschbeck, M., & Di Croce, L. (2006). Chromatin structure and epigenetics. *Biochemical pharmacology*, 72(11), 1563-1569.
- Rauch, T. A., & Pfeifer, G. P. (2011). Methods for assessing genome-wide DNA methylation. In T. O. Tollefsbol (Ed.), *Handbook of Epigenetics* (S. 135-147). San Diego: Academic Press.
- Rice, J. C., & Allis, C. D. (2001). Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation. *Current opinion in cell biology*, 13(3), 263-273.
- Riggs, D. A., Martienssen, R. A., & Russo, V. E. A. (1996). Introduction. In V. E. A. Russo (Ed.), *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation* (Vol. 32). Plainview, NY: Plainview, NY.
- Rönn, T., Poulsen, P., Hansson, O., Holmkvist, J., Almgren, P., Nilsson, P., Tuomi, T., Isomaa, B., Groop, L., Vaag, A., & Ling, C. (2008). Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 51(7), 1159-1168.
- Roth, S. M. (2007). *Genetics Primer for Exercise Science and Health*. Champaign IL: Human Kinetics.

- Ryu, S. H., Yoo, T., Kang, K., Park, S. Y., Joe, C. O., & Chung, J. H. (2011). Transcriptional changes of secreted Wnt antagonists in hindlimb skeletal muscle during the lifetime of the C57BL/6J mouse. *Mechanisms of ageing and development*.
- Sambasivan, R., Cheedipudi, S., Pasupuleti, N., Saleh, A., Pavlath, G. K., & Dhawan, J. (2009). The small chromatin-binding protein p8 coordinates the association of anti-proliferative and pro-myogenic proteins at the myogenin promoter. *Journal of cell science*, 122(Pt 19), 3481-3491.
- Shi, Y., & Whetstine, J. R. (2007). Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Molecular cell*, 25(1), 1-14.
- Slattery, M. L., Curtin, K., Sweeney, C., Levin, T. R., Potter, J., Wolff, R. K., Albertsen, H., & Samowitz, W. S. (2007). Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 120(3), 656-663.
- Slattery, M. L., Curtin, K., Wolff, R. K., Herrick, J. S., Caan, B. J., & Samowitz, W. (2010). Diet, physical activity, and body size associations with rectal tumor mutations and epigenetic changes. *Cancer causes & control : CCC*, 21(8), 1237-1245.
- Smith, J. A., Kohn, T. A., Chetty, A. K., & Ojuka, E. O. (2008). CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and MEF2A binding at the MEF2 site on the Glut4 gene. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 295(3), E698-704.
- Strahl, B. D., & Allis, C. D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403(6765), 41-45.
- Szyf, M., & Meaney, M. J. (2008). Epigenetics, behaviour, and health. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 4(1), 37-49.
- Tang, H., & Goldman, D. (2006). Activity-dependent gene regulation in skeletal muscle is mediated by a histone deacetylase (HDAC)-Dach2-myogenin signal transduction cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(45), 16977-16982.
- Tateishi, K., Okada, Y., Kallin, E. M., & Zhang, Y. (2009). Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*, 458(7239), 757-761.
- Terruzzi, I., Senesi, P., Montesano, A., La Torre, A., Alberti, G., Benedini, S., Caumo, A., Fermo, I., & Luzi, L. (2011). Genetic polymorphisms of the enzymes involved in DNA methylation and synthesis in elite athletes. *Physiological genomics*, 43(16), 965-973.
- Tollefsbol, T. O. (2004). *Epigenetics protocols*. Totowa, N.J.: Humana Press.
- Vaissiere, T., Sawan, C., & Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutation research*, 659(1-2), 40-48.
- Vissing, K., McGee, S. L., Roepstorff, C., Schjerling, P., Hargreaves, M., & Kiens, B. (2008). Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294(2), E408-415.
- Watson, J. D. (2003). A conversation with James D. Watson. *Scientific American*, 288, 66-69.
- Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., & Losick, R. (2008). *Molecular biology of the gene* (6th ed.). San Francisco; Cold Spring Harbor, N.Y.: Pearson/Benjamin Cummings ; Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Wolffe, A. P., & Pruss, D. (1996). Hanging on to histones. *Chromatin. Current biology : CB*, 6(3), 234-237.
- Wood, C., Snijders, A., Williamson, J., Reynolds, C., Baldwin, J., & Dickman, M. (2009). Post-translational modifications of the linker histone variants and their association with cell mechanisms. *The FEBS journal*, 276(14), 3685-3697.
- Yoon, Y. S., Choo, J. H., Yoo, T., Kang, K., & Chung, J. H. (2007). RhoB is epigenetically regulated in an age- and tissue-specific manner. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(1), 164-169.
- Yu, M., Stepto, N. K., Chibalin, A. V., Fryer, L. G., Carling, D., Krook, A., Hawley, J. A., & Zierath, J. R. (2003). Metabolic and mitogenic signal transduction in human skeletal muscle after intense cycling exercise. *J Physiol*, 546(Pt 2), 327-335.
- Yu, M., Stepto, N. K., Chibalin, A. V., Fryer, L. G. D., Carling, D., Krook, A., Hawley, J. A., & Zierath, J. R. (2002). Metabolic and mitogenic signal transduction in human skeletal muscle after intense cycling exercise. *The Journal of Physiology*, 546(2), 327-335.
- Yuasa, Y., Nagasaki, H., Akiyama, Y., Hashimoto, Y., Takizawa, T., Kojima, K., Kawano, T., Sugihara, K., Imai, K., & Nakachi, K. (2009). DNA methylation status is inversely correlated

- with green tea intake and physical activity in gastric cancer patients. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 124(11), 2677-2682.
- Zeng, H., Irwin, M. L., Lu, L., Risch, H., Mayne, S., Mu, L., Deng, Q., Scarampi, L., Mitidieri, M., Katsaros, D., & Yu, H. (2011). Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1. *Breast cancer research and treatment*.
- Zhang, F. F., Cardarelli, R., Carroll, J., Zhang, S., Fulda, K. G., Gonzalez, K., Vishwanatha, J. K., Morabia, A., & Santella, R. M. (2011). Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(3), 293-299.
- Zhou, Q., Leeman, S. E., & Amar, S. (2011). Signaling mechanisms in the restoration of impaired immune function due to diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 2867-2872.
- Ziegler, A., Lange, S., & Bender, R. (2007). Systematische Übersichten und Meta-Analysen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1, e48-52.
- Zwetsloot, K. A., Laye, M. J., & Booth, F. W. (2009). Novel epigenetic regulation of skeletal muscle myosin heavy chain genes. Focus on "Differential epigenetic modifications of histones at the myosin heavy chain genes in fast and slow skeletal muscle fibers and in response to muscle unloading". *American journal of physiology. Cell physiology*, 297(1), C1-3.

ANHANG

Ausgeschlossene Studien

Tabelle 1: Ausgeschlossene Studien und Ausschlussgründe

Autor(in), Jahr	Review, Report	Fragestellung, untersuchte Parameter	Sprache	Zellkultur
(Acharyya, Sharma, Cheng, Ladner, He, Kline, Wang, Ostrowski, Huang & Guttridge, 2010)		x		
(Aguirre-Arteta, Grunewald, Cardoso & Leonhardt, 2000)		x		x
(Al Madhoun, Mehta, Li, Figeys, Wiper-Bergeron & Skerjanc, 2011)		x		x
(Alessi, Street, Cohen & Cohen, 1993)		x		x
(Al-Shanti & Stewart, 2009)	x			
(Baar, 2010)	x			
(Backs, Song, Bezprozvannaya, Chang & Olson, 2006)		x		
(Barres & Zierath, 2011)	x			
(Berdeaux, Goebel, Banaszynski, Takemori, Wandless, Shelton & Montminy, 2007)		x		x
(Biron, McManus, Hu, Hendzel & Underhill, 2004)				x
(Blackburn, Chansky, Zielinska-Kwiatkowska, Matsui & Yang, 2003)		x		
(Blagitko, Mergenthaler, Schulz, Wollmann, Craigen, Eggermann, Ropers & Kalscheuer, 2000)		x		
(Block & Buse, 1989)		x		
(Block, Komori, Dutton, Robinson & Buse, 1991)		x		
(Bonetto, Penna, Minero, Reffo, Bonelli, Baccino & Costelli, 2009)		x		
(Braunschweig, 2009)		x		
(Braunschweig, Owczarek-Lipska & Stahlberger-Saitbekova, 2011)		x		
(Brero, Easwaran, Nowak, Grunewald, Cremer, Leonhardt & Cardoso, 2005)		x		
(Brooks, Harkins, Wang, Qian, Liu & Rubanyi, 2004)		x		
(Brower, Lim, Han, Hankowski, Hamazaki & Terada, 2009)		x		
(Bryer-Ash, 1989)		x		

(Bryer-Ash, 1991)		x		
(Burant, Treutelaar & Buse, 1986b)		x		
(Burant, Treutelaar & Buse, 1986a)		x		
(Burant, Treutelaar, Landreth & Buse, 1984)		x		
(Burdge, Lillycrop, Phillips, Slater-Jefferies, Jackson & Hanson, 2009)		x		
(Burzynski, 2005)	x			
(Cao, Kumar, Penn, Berkes, Kooperberg, Boyer, Young & Tapscott, 2006)				x
(Cao, Yao, Sarkar, Lawrence, Sanchez, Parker, MacQuarrie, Davison, Morgan, Ruzzo, Gentleman & Tapscott, 2010)				x
(Caretto, Di Padova, Micales, Lyons & Sartorelli, 2004)		x		
(Ceccarelli, McGrew, Nguyen, Grieshammer, Horgan, Hughes & Rosenthal, 1999)		x		x
(B. Chen, Dias, Jenkins, Savell & Parham, 1998)		x		x
(B. Chen, He, Savell, Jenkins & Parham, 2000)		x		x
(T. T. Chen & Wang, 2000)		x		x
(Cicirelli, Pelech & Krebs, 1988)		x		x
(Cole, Fasy, Rao, de Peralta & Kohtz, 1993)				x
(Colussi, Gurtner, Rosati, Illi, Ragone, Piaggio, Moggio, Lamperti, D'Angelo, Clementi, Minetti, Mozzetta, Antonini, Capogrossi, Puri & Gaetano, 2009)		x		
(Covic, Karaca & Lie, 2010)	x			
(Dacwag, Bedford, Sif & Imbalzano, 2009)				x
(Dacwag, Ohkawa, Pal, Sif & Imbalzano, 2007)				x
(Damiani, 2008)	x	x	x	
(Damuni, Amick & Sneed, 1989)		x		x
(Davies, Bowden, Smith, Dean, Hill, Furuumi, Sasaki, Cattanaach & Reik, 2002)		x		
(deBelle & Mak, 1987)		x		x
(Deng, Ewton, Mercer & Friedman, 2005)		x		
(Di Padova, Caretti, Zhao, Hoffman & Sartorelli, 2007)		x		
(Dilworth, Seaver, Fishburn, Htet & Tapscott, 2004)		x		x

(Dominy, Lee, Gerhart-Hines & Puigserver, 2010)	x	x		
(Dreosti, 1998)	x			
(Du, Perry, Nowacki, Gordon, Salma, Zhao, Aziz, Chan, Siu & McDermott, 2008)		x		x
(Ecke, Petry, Rosenberger, Tauber, Monkemeyer, Hess, Dullin, Kimmina, Pirngruber, Johnsen, Uhmman, Nitzki, Wojnowski, Schulz-Schaeffer, Witt & Hahn, 2009)		x		
(Ermini, Reichlmeier & Romer, 1977)		x		x
(Ertel & Tozeren, 2008)		x		
(Fan, Cinar, Phatsara, Tesfaye, Tholen, Looft & Schellander, 2011)		x		
(Feramisco & Krebs, 1978)		x		
(Figliola, Busanello, Vaccarello & Maione, 2008)		x		
(Freidenberg, Suter, Henry, Reichart & Olefsky, 1991)				x
(Fujii, Tsunesumi, Yamaguchi, Watanabe & Furukawa, 2011)				x
(Fuso, Ferraguti, Grandoni, Ruggeri, Scarpa, Strom & Lucarelli, 2010)		x		
(Gerhart-Hines, Rodgers, Bare, Lerin, Kim, Mostoslavsky, Alt, Wu & Puigserver, 2007)		x		
(Giacinti, Bagella, Puri, Giordano & Simone, 2006)		x		
(Gilbert & Liu, 2010)		x		
(Giovannucci, Rimm, Ascherio, Stampfer, Colditz & Willett, 1995)	x	x		
(Go, Wong & Butrum, 2001)		x		
(Goldstone, Holland, Hauffa, Hokken-Koelega & Tauber, 2008)		x		x
(Gong, Xie, Zhang, Yao & Zhang, 2011)	x			
(Grand & Perry, 1980)	x	x		
(Haberland, Montgomery & Olson, 2009)		x		x
(Hamilton, 2008)		x		x
(D. S. Han, Huang, Wang, Hung, Ke, Chang, Chang, Ho, Hsieh & Yang, 2010)		x		
(Y. F. Han, Wang, Schlender, Ganjeizadeh & Dokas, 1992)		x		x
(Hartberg, 2006)				x

(N. Hashimoto & Ogashiwa, 1997)				x
(Y. Hashimoto, Akita, Hibino, Kohri & Nakanishi, 2002)		x		
(Hayward, Moran, Strain & Bonthron, 1998)	x	x	x	
(Heald, Moran, Milas, Burke & Eng, 2007)		x		
(Henriksen, Haugen, Bollerslev, Kolset, Drevon, Iversen & Clausen, 2005)		x		x
(Hiendleder, Wirtz, Mund, Klempt, Reichenbach, Stojkovic, Weppert, Wenigerkind, Elmlinger, Lyko, Schmitz & Wolf, 2006)		x		
(Hlaing, Shen, Dazin & Bernstein, 2002)	x	x		
(Hlaing, Spitz, Padmanabhan, Cabezas, Barker & Bernstein, 2004)	x	x		
(E. Ho, Clarke & Dashwood, 2009)	x	x		
(E. Ho & Dashwood, 2010)		x		x
(E. Ho & Zemleni, 2009)	x			
(R. J. Ho & Soderling, 1977)		x		
(Holness & Sugden, 2006)		x		
(Horwitz, 1996)		x		
(Howe & Abdel-Latif, 1988)		x		
(Hu, Oruganti, Vu & Hoffman, 1998)		x		
(Huang & Glinsmann, 1976)		x		
(Hupkes, Jonsson, Scheenen, van Rotterdam, Sotoca, van Someren, van der Heyden, van Veen, van Ravestein-van Os, Bauerschmidt, Piek, Ypey, van Zoelen & Dechering, 2011)		x		
(Iezzi, Cossu, Nervi, Sartorelli & Puri, 2002)		x		
(Jiang, Yang, van Overveld, Vedanarayanan, van der Maarel & Ehrlich, 2003)		x		
(Johanson, Meents, Ragge, Buchberger, Arnold & Sandmoller, 1999)	x	x		x
(John, Ainscough, Barton & Surani, 2001)		x		x
(Jones, Taylor & Wilson, 1983)				x
(Kabra, Gupta & Tikoo, 2009)				x
(Kaffer, Grinberg & Pfeifer, 2001)	x			

(Kaffer, Srivastava, Park, Ives, Hsieh, Battle, Grinberg, Huang & Pfeifer, 2000)		x		x
(Kaliman, Parrizas, Lalanza, Camins, Escorihuela & Pallas, 2011)	x	x		
(Kay, Harmon, Fletcher, Ziman, Jacobsen & Papadimitriou, 1997)		x		
(S. J. Kelly, Goodlett & Hannigan, 2009)		x		x
(T. J. Kelly, Lerin, Haas, Gygi & Puigserver, 2009)				x
(Kemp, Foe, Latshaw, Poorman & Heinrikson, 1981)				x
(Khoo, Sperry, Gill & Steinberg, 1977)				x
(J. R. Kim, Kee, Kim, Joung, Nam, Eom, Choe, Kim, Kim, Kook & Seo, 2009)		x		
(S. J. Kim, Yoo, Uhm & Lee, 2011)		x		
(Kono, Kuzuya, Okamoto, Nishimura, Kosaki, Kakehi, Inoue, Maeda & Imura, 1990)		x		
(Krishnan, Park, Cao, Wang, Paulmurugan, Tseng, Gonzalgo, Gambhir & Wu, 2006)		x		
(Krivoruchko & Storey, 2010)			x	
(Kuo, Blake, Cheema, Dominguez, Nicholson, Puente, Shells & Lowery, 1986)			x	
(Kurmasheva, Peterson, Parham, Chen, McDonald & Cooney, 2005)		x		
(Kurskii, Osipenko, Kalinskii & Kondratiuk, 1978)				x
(Kyrge, Vigel & Timpmann, 1986)		x		x
(Lahiri & Maloney, 2010)		x		x
(Langley, Thomas, McFarlane, Gilmour, Sharma & Kambadur, 2004)	x	x		
(Law & Plaxton, 1997)		x		
(Leger, Le Guiner, Nickerson, McGee Im, Ferry, Moullier, Snyder & Penaud-Budloo, 2011)			x	
(Levi & Sanderson, 2004)				x
(Lewis, Honda, Khlafallah, Jeffress, Freitag, Mohn, Schubeler & Selker, 2009)				x

(L. Li, Chen & McGee, 2008)				x
(Y. Li & Chen, 2004)	x			
(Lin, Srajer, Evrard, Phan, Furuta & Dent, 2007)		x		
(Linardic, Naini, Herndon, Kesserwan, Qualman & Counter, 2007)		x		
(Lincoln & Corbin, 1977)		x		
(Ling & Groop, 2009)		x		
(Little, Bai, Williams & Poizat, 2007)		x		
(Litvin & King, 1988)		x		
(X. Liu, Wang, Li, Yang, Sun, Albrecht & Zhao, 2011)		x		
(Y. Liu, Dentin, Chen, Hedrick, Ravnskjaer, Schenk, Milne, Meyers, Cole, Yates, Olefsky, Guarente & Montminy, 2008)				x
(Lopez Castel, Nakamori, Tome, Chitayat, Gourdon, Thornton & Pearson, 2011)				x
(Lucarelli, Fuso, Strom & Scarpa, 2001)				x
(Maes, Maleszewska, Guillemin, Pflumio, Six, Andre-Schmutz, Cavazzana-Calvo, Charron, Francastel & Goodhardt, 2008)				x
(Magenta, Cenciarelli, De Santa, Fuschi, Martelli, Caruso & Felsani, 2003)	x	x		
(A. Mal & Harter, 2003)	x			
(A. Mal, Sturniolo, Schiltz, Ghosh & Harter, 2001)	x			
(A. K. Mal, 2006)	x			
(Margison, 2002)	x			
(Mathers, Strathdee & Relton, 2010)		x		
(McGee & Hargreaves, 2004)		x		
(McGee & Hargreaves, 2006)		x		x
(McGee & Hargreaves, 2010)		x		
(McGee & Hargreaves, 2011)		x		
(McKinsey, Zhang, Lu & Olson, 2000)	x			
(McMahon, Wells, Bamfo, Cartwright & Wells, 1998)		x		
(Meurs & Kuan, 2011)	x			

(Micheli, Leonardi, Conti, Maresca, Colazingari, Mattei, Lira, Farioli-Vecchioli, Caruso & Tirone, 2011)		x		
(Millar, Paul, Molloy & Clark, 2000)		x		x
(Mitroi & Mota, 2008)		x		
(Miyano, Kameshita & Fujisawa, 1992)		x		
(Morin & Storey, 2009)		x		x
(Mukwevho, Kohn, Lang, Nyatia, Smith & Ojuka, 2008)				x
(Murakami, Matsumura & Kumon, 1984)		x		
(Nagase, Murakami, Nozaki, Inoue, Nishito, Tanabe, Usui & Takeda, 1997)		x		
(Nakabayashi, Makino, Minagawa, Smith, Bamforth, Stanier, Preece, Parker-Katirae, Paton, Oshimura, Mill, Yoshikawa, Hui, Monk, Moore & Scherer, 2004)		x		
(Nakatsuka, Nozaki, Uemura, Matsuoka, Sasaki, Shinohara, Ohura & Sonoda, 2010)				x
(Nebbioso, Manzo, Miceli, Conte, Manente, Baldi, De Luca, Rotili, Valente, Mai, Usiello, Gronemeyer & Altucci, 2009)				x
(Ng, Tan, Lim & Leung, 2004)	x			
(Nolan, Freidenberg, Henry, Reichart & Olefsky, 1994)		x		
(Noland, Raynor & Kuo, 1989)		x		
(O'Brien, Knight & Rana, 2011)		x		
(Oikawa, Omori, Nishii, Ishida, Kawaichi & Matsuda, 2011)		x		
(Palacios & Puri, 2006)		x		
(Palfrey, Rothlein & Greengard, 1983)			x	
(Pandey & Kanungo, 1984)	x			
(Park & Chung, 2001)		x		
(Patrone, Henson, Wall & Malone, 2004)		x		
(Peng, Yerle & Liu, 2009)				x
(Petukhov, Grivennikov, Bulargina & Severin, 1984)			x	
(Puigserver & Spiegelman, 2003)		x		x

(Puri, Iezzi, Stiegler, Chen, Schiltz, Muscat, Giordano, Kedes, Wang & Sartorelli, 2001)		x		
(Qi, Turner & Kuo, 1984)				x
(Raabe, Abdurrahman, Behbehani & Arceci, 2001)				x
(Ramirez, Licea & Santos, 1981)				x
(Rathbone, Booth & Lees, 2009)				x
(Raychaudhuri, Raychaudhuri, Thamotharan & Devaskar, 2008)		x		
(Reed, Ouellette, Liu, Allen & Johnson, 2007)	x			
(Rees, McNeil & Maloney, 2008)				x
(Rönn, Poulsen, Tuomi, Isomaa, Groop, Vaag & Ling, 2009)				x
(Rupp, Singhal & Veenstra, 2002)		x		
(Sachan & Raman, 2006)		x		
(Saleem & Safdar, 2010)		x		
(Scarpa, Lucarelli, Palitti, Carotti & Strom, 1996)		x		
(Schiepers, van Boxtel, de Groot, Jolles, Kok, Verhoef & Durga, 2011)	x			
(Schlender, Wilson & Mellgren, 1986)				x
(Schmitz-Peiffer, Browne & Biden, 1996)	x			
(Schmitz-Peiffer, Browne, Walker & Biden, 1998)		x		
(Schwarzenbach, 2011)		x		
(Sebastian, Sreenivas, Sambasivan, Cheedipudi, Kandalla, Pavlath & Dhawan, 2009)		x		
(Sebert, Sharkey, Budge & Symonds, 2011)		x		
(Senf, Sandesara, Reed & Judge, 2011)				x
(Serventi & Coffee, 1986)		x		
(Shani, Admon & Yaffe, 1984)		x		
(Shimomura, Nanaumi, Suzuki, Popov & Harris, 1990)		x		
(Shinar, Yoffe, Shani & Yaffe, 1989)		x		
(Singh & Huang, 1985)		x		
(Singh & Wang, 1977)		x		x
(Slattery, Schaffer, Edwards, Ma & Potter, 1997)				x

(Smit, Tordoir, Gyapay, Cockett, Georges & Charlier, 2005)	x			
(Smith, Kothe, Matsen, Khlafallah, Adhvaryu, Hemphill, Freitag, Motamedi & Selker, 2008)		x		
(Solanes, Pedraza, Iglesias, Giralt & Villarroya, 2003)		x		
(Sorensen, Jacobsen, Reiner, Andersen & Collas, 2010)		x		
(Sorensen, Timoskainen, West, Vekterud, Boquest, Ahrlund-Richter, Stice & Collas, 2010)		x		
(Sousa-Victor, Munoz-Canoves & Perdiguero, 2011)		x		
(Spallotta, Rosati, Straino, Nanni, Grasselli, Ambrosino, Rotili, Valente, Farsetti, Mai, Capogrossi, Gaetano & Illi, 2010)		x		
(Steinbac, Wolffe & Rupp, 2000)		x		
(Stepanow, Reichwald, Huse, Gausmann, Nebel, Rosenstiel, Wabitsch, Fischer-Posovszky & Platzer, 2011)		x		x
(Stojic, Jasencakova, Prezioso, Stutzer, Bodega, Pasini, Klingberg, Mozzetta, Margueron, Puri, Schwarzer, Helin, Fischle & Orlando, 2011)		x		
(Stouder, Deutsch & Paoloni-Giacobino, 2009)		x		x
(Stouder & Paoloni-Giacobino, 2010)		x		
(Stouder & Paoloni-Giacobino, 2011)		x		
(Sumi, Naito, Dewa, Fukuda, Xu & Yamanouchi, 2005)		x		x
(Suwa, Nakano, Radak & Kumagai, 2011)		x		
(K. Suzuki, Terao & Osawa, 1981)		x		
(M. Suzuki, Shigematsu, Shames, Sunaga, Takahashi, Shivapurkar, Iizasa, Minna, Fujisawa & Gazdar, 2007)		x		
(Swisher, Rand, Cedar & Marie Pyle, 1998)		x		
(Szmigielski, Guidotti & Costa, 1977)				x

(Szopa, Jacob & Arfmann, 1980)		x		
(Takeda, Caiment, Smit, Hiard, Tordoir, Cockett, Georges & Charlier, 2006)		x		
(Tamae, Kawai, Yamasaki, Kawanami, Ikeda, Takahashi, Miyamoto, Kato & Kasai, 2009)		x		
(Tanti, Gremeaux, Rochet, Van Obberghen & Le Marchand-Brustel, 1987)	x	x		
(Tao, Neppl, Huang, Chen, Tang, Cao, Zhang, Jin & Wang, 2011)		x		
(Tappy, 2006)		x		
(Terranova, Sauer, Merckenschlager & Fisher, 2005)		x		
(Terry, Delgado-Cruzata, Vin-Raviv, Wu & Santella, 2011)		x		
(Thorrez, Laudadio, Van Deun, Quintens, Hendrickx, Granvik, Lemaire, Schraenen, Van Lommel, Lehnert, Aguayo-Mazzucato, Cheng-Xue, Gilon, Van Mechelen, Bonner-Weir, Lemaigre & Schuit, 2011)		x		x
(Tintignac, Sirri, Leibovitch, Lecluse, Castedo, Metivier, Kroemer & Leibovitch, 2004)		x		
(Tsien, Sun, Hopkins, Vedanarayanan, Figlewicz, Winokur & Ehrlich, 2001)		x		
(Tuazon, Stull & Traugh, 1982)		x		
(Tung, Alemany & Cohen, 1985)		x		
(van der Kooi, de Greef, Wohlgemuth, Frants, van Asseldonk, Blom, van Engelen, van der Maarel & Padberg, 2006)				x
(van der Velden, Langen, Kelders, Willems, Wouters, Janssen-Heininger & Schols, 2007)		x	x	
(Van Laere, Nguyen, Braunschweig, Nezer, Collette, Moreau, Archibald, Haley, Buys, Tally, Andersson, Georges & Andersson, 2003)		x		
(Veeranna, Shetty, Link, Jaffe, Wang & Pant, 1995)		x		
(Verrier, Escaffit, Chailleux,		x		

Trouche & Vandromme, 2011)				
(Vorotnikov, Risnik & Gusev, 1988)		x		
(Waisman, Singh & Wang, 1978)		x		
(Weber, Milligan, Delalbre, Antoine, Brunel, Cathala & Forne, 2001)		x		
(Wheatley, Nogueira, Perkins & Hursting, 2011)		x		
(Wilson & Rotwein, 2006)		x		
(Wolff, Ross, Thompson, Brostrom & Brostrom, 1981)		x		
(Wong, Nguyen, Noh, Bray, Bruno & Ho, 2011)	x	x		
(Woodgett, Cohen, Yamauchi & Fujisawa, 1984)		x		
(Woodgett, Davison & Cohen, 1983)		x		
(Wootton, Steeghs, Watt, Munro, Gordon, Ireland, Morrison, Behan & Parkinson, 2003)		x		
(X. F. Xu, Cheng & Du, 2011)		x		
(Z. C. Xu & Kirchberger, 1989)		x		
(Yamamura, Masuda, Ikeda, Tokuyama, Takagi, Shibata, Tatsuta & Takahashi, 1997)		x		
(Yeaman, Cohen, Watson & Dixon, 1977)				x
(Yoo & Ko, 2011)				x
(Yoshikawa, Fujiyama, Nakai, Inazawa & Matsubara, 1998)		x		x
(Yu, Lee & Yang, 1995)		x		
(Zhang, McKinsey & Olson, 2001)		x		
(Zhang, McKinsey & Olson, 2002)		x		
(Zhao, Yue, Zhu & Du, 2011)				x
(Zheng, Rollet & Pan, 2011)	x			
(H. Zhou, Brockington, Jungbluth, Monk, Stanier, Sewry, Moore & Muntoni, 2006)		x		
(Y. Zhou, Cheunsuchon, Nakayama, Lawlor, Zhong, Rice, Zhang, Zhang, Gordon, Lidov, Bronson & Klibanski, 2010)		x		
(Zingg, Pedraza-Alva & Jost, 1994)		x		x
(Zwetsloot, Laye & Booth, 2009)		x		

LITERATURVERZEICHNIS (ausgeschlossene Studien)

- Acharyya, S., Sharma, S. M., Cheng, A. S., Ladner, K. J., He, W., Kline, W., Wang, H., Ostrowski, M. C., Huang, T. H., & Guttridge, D. C. (2010). TNF inhibits Notch-1 in skeletal muscle cells by Ezh2 and DNA methylation mediated repression: implications in duchenne muscular dystrophy. *PLoS one*, 5(8), e12479.
- Aguirre-Arteta, A. M., Grunewald, I., Cardoso, M. C., & Leonhardt, H. (2000). Expression of an alternative Dnmt1 isoform during muscle differentiation. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*, 11(10), 551-559.
- Al-Shanti, N., & Stewart, C. E. (2009). Ca²⁺/calmodulin-dependent transcriptional pathways: potential mediators of skeletal muscle growth and development. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 84(4), 637-652.
- Al Madhoun, A. S., Mehta, V., Li, G., Figeys, D., Wipier-Bergeron, N., & Skerjanc, I. S. (2011). Skeletal myosin light chain kinase regulates skeletal myogenesis by phosphorylation of MEF2C. *The EMBO journal*, 30(12), 2477-2489.
- Alessi, D. R., Street, A. J., Cohen, P., & Cohen, P. T. (1993). Inhibitor-2 functions like a chaperone to fold three expressed isoforms of mammalian protein phosphatase-1 into a conformation with the specificity and regulatory properties of the native enzyme. *European journal of biochemistry / FEBS*, 213(3), 1055-1066.
- Baar, K. (2010). Epigenetic control of skeletal muscle fibre type. *Acta physiologica*, 199(4), 477-487.
- Backs, J., Song, K., Bezprozvannaya, S., Chang, S., & Olson, E. N. (2006). CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1853-1864.
- Barres, R., & Zierath, J. R. (2011). DNA methylation in metabolic disorders. *The American journal of clinical nutrition*, 93(4), 897S-900.
- Berdeaux, R., Goebel, N., Banaszynski, L., Takemori, H., Wandless, T., Shelton, G. D., & Montminy, M. (2007). SIK1 is a class II HDAC kinase that promotes survival of skeletal myocytes. *Nature medicine*, 13(5), 597-603.
- Biron, V. L., McManus, K. J., Hu, N., Hendzel, M. J., & Underhill, D. A. (2004). Distinct dynamics and distribution of histone methyl-lysine derivatives in mouse development. *Developmental biology*, 276(2), 337-351.
- Blackburn, M. L., Chansky, H. A., Zielinska-Kwiatkowska, A., Matsui, Y., & Yang, L. (2003). Genomic structure and expression of the mouse ESET gene encoding an ERG-associated histone methyltransferase with a SET domain. *Biochimica et biophysica acta*, 1629(1-3), 8-14.
- Blagitzko, N., Mergenthaler, S., Schulz, U., Wollmann, H. A., Craigen, W., Eggermann, T., Ropers, H. H., & Kalscheuer, V. M. (2000). Human GRB10 is imprinted and expressed from the paternal and maternal allele in a highly tissue- and isoform-specific fashion. *Human molecular genetics*, 9(11), 1587-1595.
- Block, N. E., & Buse, M. G. (1989). Effects of hypercortisolemia and diabetes on skeletal muscle insulin receptor function in vitro and in vivo. *The American journal of physiology*, 256(1 Pt 1), E39-48.
- Block, N. E., Komori, K., Dutton, S. L., Robinson, K. A., & Buse, M. G. (1991). Skeletal muscle insulin-receptor kinase. Effects of substrate inhibition and diabetes. *Diabetes*, 40(12), 1691-1700.
- Bonetto, A., Penna, F., Minero, V. G., Reffo, P., Bonelli, G., Baccino, F. M., & Costelli, P. (2009). Deacetylase inhibitors modulate the myostatin/follistatin axis without improving cachexia in tumor-bearing mice. *Current cancer drug targets*, 9(5), 608-616.
- Braunschweig, M. H. (2009). Quantification of global DNA methylation with infrared fluorescence in liver and muscle tissues of differentially fed boars. *Luminescence : the journal of biological and chemical luminescence*, 24(4), 213-216.
- Braunschweig, M. H., Owczarek-Lipska, M., & Stahlberger-Saitbekova, N. (2011). Relationship of porcine IGF2 imprinting status to DNA methylation at the H19 DMD and the IGF2 DMRs 1 and 2. *BMC Genet*, 12, 47.
- Brero, A., Easwaran, H. P., Nowak, D., Grunewald, I., Cremer, T., Leonhardt, H., & Cardoso, M. C. (2005). Methyl CpG-binding proteins induce large-scale chromatin reorganization during terminal differentiation. *The Journal of cell biology*, 169(5), 733-743.

- Brooks, A. R., Harkins, R. N., Wang, P., Qian, H. S., Liu, P., & Rubanyi, G. M. (2004). Transcriptional silencing is associated with extensive methylation of the CMV promoter following adenoviral gene delivery to muscle. *The journal of gene medicine*, 6(4), 395-404.
- Brower, J. V., Lim, C. H., Han, C., Hankowski, K. E., Hamazaki, T., & Terada, N. (2009). Differential CpG island methylation of murine adenine nucleotide translocase genes. *Biochimica et biophysica acta*, 1789(3), 198-203.
- Bryer-Ash, M. (1989). Rat insulin-receptor kinase activity correlates with in vivo insulin action. *Diabetes*, 38(1), 108-116.
- Bryer-Ash, M. (1991). Regulation of rat insulin-receptor kinase by glucose in vivo. *Diabetes*, 40(5), 633-640.
- Burant, C. F., Treutelaar, M. K., & Buse, M. G. (1986a). Diabetes-induced functional and structural changes in insulin receptors from rat skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*, 77(1), 260-270.
- Burant, C. F., Treutelaar, M. K., & Buse, M. G. (1986b). In vitro and in vivo activation of the insulin receptor kinase in control and denervated skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry*, 261(19), 8985-8993.
- Burant, C. F., Treutelaar, M. K., Landreth, G. E., & Buse, M. G. (1984). Phosphorylation of insulin receptors solubilized from rat skeletal muscle. *Diabetes*, 33(7), 704-708.
- Burdge, G. C., Lillycrop, K. A., Phillips, E. S., Slater-Jefferies, J. L., Jackson, A. A., & Hanson, M. A. (2009). Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *The Journal of nutrition*, 139(6), 1054-1060.
- Burzynski, S. R. (2005). Aging: gene silencing or gene activation? *Med Hypotheses*, 64(1), 201-208.
- Cao, Y., Kumar, R. M., Penn, B. H., Berkes, C. A., Kooperberg, C., Boyer, L. A., Young, R. A., & Tapscott, S. J. (2006). Global and gene-specific analyses show distinct roles for Myod and Myog at a common set of promoters. *The EMBO journal*, 25(3), 502-511.
- Cao, Y., Yao, Z., Sarkar, D., Lawrence, M., Sanchez, G. J., Parker, M. H., MacQuarrie, K. L., Davison, J., Morgan, M. T., Ruzzo, W. L., Gentleman, R. C., & Tapscott, S. J. (2010). Genome-wide MyoD binding in skeletal muscle cells: a potential for broad cellular reprogramming. *Developmental cell*, 18(4), 662-674.
- Carette, G., Di Padova, M., Micales, B., Lyons, G. E., & Sartorelli, V. (2004). The Polycomb Ezh2 methyltransferase regulates muscle gene expression and skeletal muscle differentiation. *Genes & development*, 18(21), 2627-2638.
- Ceccarelli, E., McGrew, M. J., Nguyen, T., Grieshammer, U., Horgan, D., Hughes, S. H., & Rosenthal, N. (1999). An E box comprises a positional sensor for regional differences in skeletal muscle gene expression and methylation. *Developmental biology*, 213(1), 217-229.
- Chen, B., Dias, P., Jenkins, J. J., 3rd, Savell, V. H., & Parham, D. M. (1998). Methylation alterations of the MyoD1 upstream region are predictive of subclassification of human rhabdomyosarcomas. *The American journal of pathology*, 152(4), 1071-1079.
- Chen, B., He, L., Savell, V. H., Jenkins, J. J., & Parham, D. M. (2000). Inhibition of the interferon-gamma/signal transducers and activators of transcription (STAT) pathway by hypermethylation at a STAT-binding site in the p21WAF1 promoter region. *Cancer research*, 60(12), 3290-3298.
- Chen, T. T., & Wang, J. Y. (2000). Establishment of irreversible growth arrest in myogenic differentiation requires the RB LXCXE-binding function. *Molecular and cellular biology*, 20(15), 5571-5580.
- Cicirelli, M. F., Pelech, S. L., & Krebs, E. G. (1988). Activation of multiple protein kinases during the burst in protein phosphorylation that precedes the first meiotic cell division in *Xenopus* oocytes. *The Journal of biological chemistry*, 263(4), 2009-2019.
- Cole, F., Fasy, T. M., Rao, S. S., de Peralta, M. A., & Kohtz, D. S. (1993). Growth factors that repress myoblast differentiation sustain phosphorylation of a specific site on histone H1. *The Journal of biological chemistry*, 268(3), 1580-1585.
- Colussi, C., Gurtner, A., Rosati, J., Illi, B., Ragone, G., Piaggio, G., Moggio, M., Lamperti, C., D'Angelo, G., Clementi, E., Minetti, G., Mozzetta, C., Antonini, A., Capogrossi, M. C., Puri, P. L., & Gaetano, C. (2009). Nitric oxide deficiency determines global chromatin changes in Duchenne muscular dystrophy. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(7), 2131-2141.
- Covic, M., Karaca, E., & Lie, D. C. (2010). Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult hippocampus. *Heredity*, 105(1), 122-134.

- Dacwag, C. S., Bedford, M. T., Sif, S., & Imbalzano, A. N. (2009). Distinct protein arginine methyltransferases promote ATP-dependent chromatin remodeling function at different stages of skeletal muscle differentiation. *Molecular and cellular biology*, 29(7), 1909-1921.
- Dacwag, C. S., Ohkawa, Y., Pal, S., Sif, S., & Imbalzano, A. N. (2007). The protein arginine methyltransferase Prmt5 is required for myogenesis because it facilitates ATP-dependent chromatin remodeling. *Molecular and cellular biology*, 27(1), 384-394.
- Damiani, D. (2008). [Growth hormone usage in Prader-Willi syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 52(5), 833-838.
- Damuni, Z., Amick, G. D., & Sneed, T. R. (1989). Purification and properties of a distinct protamine kinase from the cytosol of bovine kidney cortex. *The Journal of biological chemistry*, 264(11), 6412-6416.
- Davies, K., Bowden, L., Smith, P., Dean, W., Hill, D., Furuumi, H., Sasaki, H., Cattanaach, B., & Reik, W. (2002). Disruption of mesodermal enhancers for Igf2 in the minute mutant. *Development*, 129(7), 1657-1668.
- deBelle, I., & Mak, A. S. (1987). Isolation and characterization of tropomyosin kinase from chicken embryo. *Biochimica et biophysica acta*, 925(1), 17-26.
- Deng, X., Ewton, D. Z., Mercer, S. E., & Friedman, E. (2005). Mirk/dyrk1B decreases the nuclear accumulation of class II histone deacetylases during skeletal muscle differentiation. *The Journal of biological chemistry*, 280(6), 4894-4905.
- Di Padova, M., Caretti, G., Zhao, P., Hoffman, E. P., & Sartorelli, V. (2007). MyoD acetylation influences temporal patterns of skeletal muscle gene expression. *The Journal of biological chemistry*, 282(52), 37650-37659.
- Dilworth, F. J., Seaver, K. J., Fishburn, A. L., Htet, S. L., & Tapscott, S. J. (2004). In vitro transcription system delineates the distinct roles of the coactivators pCAF and p300 during MyoD/E47-dependent transactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(32), 11593-11598.
- Dominy, J. E., Jr., Lee, Y., Gerhart-Hines, Z., & Puigserver, P. (2010). Nutrient-dependent regulation of PGC-1alpha's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. *Biochimica et biophysica acta*, 1804(8), 1676-1683.
- Dreosti, I. E. (1998). Nutrition, cancer, and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 854, 371-377.
- Du, M., Perry, R. L., Nowacki, N. B., Gordon, J. W., Salma, J., Zhao, J., Aziz, A., Chan, J., Siu, K. W., & McDermott, J. C. (2008). Protein kinase A represses skeletal myogenesis by targeting myocyte enhancer factor 2D. *Molecular and cellular biology*, 28(9), 2952-2970.
- Ecke, I., Petry, F., Rosenberger, A., Tauber, S., Monkemeyer, S., Hess, I., Dullin, C., Kimmina, S., Pirngruber, J., Johnsen, S. A., Uhmman, A., Nitzki, F., Wojnowski, L., Schulz-Schaeffer, W., Witt, O., & Hahn, H. (2009). Antitumor effects of a combined 5-aza-2'-deoxycytidine and valproic acid treatment on rhabdomyosarcoma and medulloblastoma in Ptch mutant mice. *Cancer research*, 69(3), 887-895.
- Ermini, M., Reichlmeier, K., & Romer, W. (1977). [In vitro-phosphorylation of histones in chromatin of various tissues in relation to age (author's transl)]. *Aktuelle Gerontologie*, 7(5), 239-245.
- Ertel, A., & Tozeren, A. (2008). Human and mouse switch-like genes share common transcriptional regulatory mechanisms for bimodality. *BMC genomics*, 9, 628.
- Fan, H., Cinar, M. U., Phatsara, C., Tesfaye, D., Tholen, E., Looft, C., & Schellander, K. (2011). Molecular mechanism underlying the differential MYF6 expression in postnatal skeletal muscle of Duroc and Pietrain breeds. *Gene*, 486(1-2), 8-14.
- Feramisco, J. R., & Krebs, E. G. (1978). Inhibition of cyclic AMP-dependent protein kinase by analogues of a synthetic peptide substrate. *The Journal of biological chemistry*, 253(24), 8968-8971.
- Figliola, R., Busanello, A., Vaccarello, G., & Maione, R. (2008). Regulation of p57(KIP2) during muscle differentiation: role of Egr1, Sp1 and DNA hypomethylation. *Journal of molecular biology*, 380(2), 265-277.
- Freidenberg, G. R., Suter, S. L., Henry, R. R., Reichart, D., & Olefsky, J. M. (1991). In vivo stimulation of the insulin receptor kinase in human skeletal muscle. Correlation with insulin-stimulated glucose disposal during euglycemic clamp studies. *The Journal of clinical investigation*, 87(6), 2222-2229.
- Fujii, T., Tsunesumi, S., Yamaguchi, K., Watanabe, S., & Furukawa, Y. (2011). Smyd3 is required for the development of cardiac and skeletal muscle in zebrafish. *PloS one*, 6(8), e23491.

- Fuso, A., Ferraguti, G., Grandoni, F., Ruggeri, R., Scarpa, S., Strom, R., & Lucarelli, M. (2010). Early demethylation of non-CpG, CpC-rich, elements in the myogenin 5'-flanking region: a priming effect on the spreading of active demethylation. *Cell cycle*, 9(19), 3965-3976.
- Gerhart-Hines, Z., Rodgers, J. T., Bare, O., Lerin, C., Kim, S. H., Mostoslavsky, R., Alt, F. W., Wu, Z., & Puigserver, P. (2007). Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *The EMBO journal*, 26(7), 1913-1923.
- Giacinti, C., Bagella, L., Puri, P. L., Giordano, A., & Simone, C. (2006). MyoD recruits the cdk9/cyclin T2 complex on myogenic-genes regulatory regions. *Journal of cellular physiology*, 206(3), 807-813.
- Gilbert, E. R., & Liu, D. (2010). Flavonoids influence epigenetic-modifying enzyme activity: structure - function relationships and the therapeutic potential for cancer. *Current medicinal chemistry*, 17(17), 1756-1768.
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (1995). Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(4), 265-273.
- Go, V. L., Wong, D. A., & Butrum, R. (2001). Diet, nutrition and cancer prevention: where are we going from here? *The Journal of nutrition*, 131(11 Suppl), 3121S-3126S.
- Goldstone, A. P., Holland, A. J., Hauffa, B. P., Hokken-Koelega, A. C., & Tauber, M. (2008). Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(11), 4183-4197.
- Gong, H., Xie, J., Zhang, N., Yao, L., & Zhang, Y. (2011). MEF2A binding to the Glut4 promoter occurs via an AMPKalpha2-dependent mechanism. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(8), 1441-1450.
- Grand, R. J., & Perry, S. V. (1980). The binding of calmodulin to myelin basic protein and histone H2B. *The Biochemical journal*, 189(2), 227-240.
- Haberland, M., Montgomery, R. L., & Olson, E. N. (2009). The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nature reviews. Genetics*, 10(1), 32-42.
- Hamilton, S. R. (2008). Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in colorectal cancer. *Mod Pathol*, 21 Suppl 2, S23-30.
- Han, D. S., Huang, H. P., Wang, T. G., Hung, M. Y., Ke, J. Y., Chang, K. T., Chang, H. Y., Ho, Y. P., Hsieh, W. Y., & Yang, W. S. (2010). Transcription activation of myostatin by trichostatin A in differentiated C2C12 myocytes via ASK1-MKK3/4/6-JNK and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of cellular biochemistry*, 111(3), 564-573.
- Han, Y. F., Wang, W., Schlender, K. K., Ganjeizadeh, M., & Dokas, L. A. (1992). Protein phosphatases 1 and 2A dephosphorylate B-50 in presynaptic plasma membranes from rat brain. *Journal of neurochemistry*, 59(1), 364-374.
- Hartberg, Y. (2006). Faux mutagenesis: Teaching troubleshooting through controlled failure. *Biochem Mol Biol Educ*, 34(1), 37-43.
- Hashimoto, N., & Ogashiwa, M. (1997). Isolation of a differentiation-defective myoblastic cell line, INC-2, expressing muscle LIM protein under differentiation-inducing conditions. *Development, growth & differentiation*, 39(3), 363-372.
- Hashimoto, Y., Akita, H., Hibino, M., Kohri, K., & Nakanishi, M. (2002). Identification and characterization of Nek6 protein kinase, a potential human homolog of NIMA histone H3 kinase. *Biochemical and biophysical research communications*, 293(2), 753-758.
- Hayward, B. E., Moran, V., Strain, L., & Bonthron, D. T. (1998). Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15475-15480.
- Heald, B., Moran, R., Milas, M., Burke, C., & Eng, C. (2007). Familial adenomatous polyposis in a patient with unexplained mental retardation. *Nat Clin Pract Neurol*, 3(12), 694-700.
- Henriksen, T., Haugen, G., Bollerslev, J., Kolset, S. O., Drevon, C. A., Iversen, P. O., & Clausen, T. (2005). [Fetal nutrition and future health]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(4), 442-444.
- Hiendleder, S., Wirtz, M., Mund, C., Klempt, M., Reichenbach, H. D., Stojkovic, M., Weppert, M., Wenigerkind, H., Elmlinger, M., Lyko, F., Schmitz, O. J., & Wolf, E. (2006). Tissue-specific effects of in vitro fertilization procedures on genomic cytosine methylation levels in overgrown and normal sized bovine fetuses. *Biology of reproduction*, 75(1), 17-23.
- Hlaing, M., Shen, X., Dazin, P., & Bernstein, H. S. (2002). The hypertrophic response in C2C12 myoblasts recruits the G1 cell cycle machinery. *The Journal of biological chemistry*, 277(26), 23794-23799.

- Hlaing, M., Spitz, P., Padmanabhan, K., Cabezas, B., Barker, C. S., & Bernstein, H. S. (2004). E2F-1 regulates the expression of a subset of target genes during skeletal myoblast hypertrophy. *The Journal of biological chemistry*, 279(42), 43625-43633.
- Ho, E., Clarke, J. D., & Dashwood, R. H. (2009). Dietary sulforaphane, a histone deacetylase inhibitor for cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 139(12), 2393-2396.
- Ho, E., & Dashwood, R. H. (2010). Dietary manipulation of histone structure and function. *World Rev Nutr Diet*, 101, 95-102.
- Ho, E., & Zemleni, J. (2009). Overview to symposium "Nutrients and epigenetic regulation of gene expression". *The Journal of nutrition*, 139(12), 2387-2388.
- Ho, R. J., & Soderling, T. R. (1977). Modulation of protein phosphorylation by a factor purified from adipocytes. *Biochimica et biophysica acta*, 497(2), 459-468.
- Holness, M. J., & Sugden, M. C. (2006). Epigenetic regulation of metabolism in children born small for gestational age. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 9(4), 482-488.
- Horwitz, M. (1996). Hypermethylated myoblasts specifically deficient in MyoD autoactivation as a consequence of instability of MyoD. *Experimental cell research*, 226(1), 170-182.
- Howe, P. H., & Abdel-Latif, A. A. (1988). Purification and characterization of protein kinase C from rabbit iris smooth muscle. Myosin light-chain phosphorylation in vitro and in intact muscle. *The Biochemical journal*, 255(2), 423-429.
- Hu, J. F., Oruganti, H., Vu, T. H., & Hoffman, A. R. (1998). Tissue-specific imprinting of the mouse insulin-like growth factor II receptor gene correlates with differential allele-specific DNA methylation. *Molecular endocrinology*, 12(2), 220-232.
- Huang, F. L., & Glinsmann, W. H. (1976). Separation and characterization of two phosphorylase phosphatase inhibitors from rabbit skeletal muscle. *European journal of biochemistry / FEBS*, 70(2), 419-426.
- Hupkes, M., Jonsson, M. K., Scheenen, W. J., van Rotterdam, W., Sotoca, A. M., van Someren, E. P., van der Heyden, M. A., van Veen, T. A., van Ravestein-van Os, R. I., Bauerschmidt, S., Piek, E., Ypey, D. L., van Zoelen, E. J., & Dechering, K. J. (2011). Epigenetics: DNA demethylation promotes skeletal myotube maturation. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*.
- Iezzi, S., Cossu, G., Nervi, C., Sartorelli, V., & Puri, P. L. (2002). Stage-specific modulation of skeletal myogenesis by inhibitors of nuclear deacetylases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(11), 7757-7762.
- Jiang, G., Yang, F., van Overveld, P. G., Vedanarayanan, V., van der Maarel, S., & Ehrlich, M. (2003). Testing the position-effect variegation hypothesis for facioscapulohumeral muscular dystrophy by analysis of histone modification and gene expression in subtelomeric 4q. *Human molecular genetics*, 12(22), 2909-2921.
- Johanson, M., Meents, H., Ragge, K., Buchberger, A., Arnold, H. H., & Sandmoller, A. (1999). Transcriptional activation of the myogenin gene by MEF2-mediated recruitment of myf5 is inhibited by adenovirus E1A protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 265(1), 222-232.
- John, R. M., Ainscough, J. F., Barton, S. C., & Surani, M. A. (2001). Distant cis-elements regulate imprinted expression of the mouse p57(Kip2) (Cdkn1c) gene: implications for the human disorder, Beckwith--Wiedemann syndrome. *Human molecular genetics*, 10(15), 1601-1609.
- Jones, P. A., Taylor, S. M., & Wilson, V. L. (1983). Inhibition of DNA methylation by 5-azacytidine. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 84, 202-211.
- Kabra, D. G., Gupta, J., & Tikoo, K. (2009). Insulin induced alteration in post-translational modifications of histone H3 under a hyperglycemic condition in L6 skeletal muscle myoblasts. *Biochimica et biophysica acta*, 1792(6), 574-583.
- Kaffer, C. R., Grinberg, A., & Pfeifer, K. (2001). Regulatory mechanisms at the mouse Igf2/H19 locus. *Molecular and cellular biology*, 21(23), 8189-8196.
- Kaffer, C. R., Srivastava, M., Park, K. Y., Ives, E., Hsieh, S., Battle, J., Grinberg, A., Huang, S. P., & Pfeifer, K. (2000). A transcriptional insulator at the imprinted H19/Igf2 locus. *Genes & development*, 14(15), 1908-1919.
- Kaliman, P., Parrizas, M., Lalanza, J. F., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallas, M. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing research reviews*.
- Kay, P. H., Harmon, D., Fletcher, S., Ziman, M., Jacobsen, P. F., & Papadimitriou, J. M. (1997). Variation in the methylation profile and structure of Pax3 and Pax7 among different mouse strains and during expression. *Gene*, 184(1), 45-53.

- Kelly, S. J., Goodlett, C. R., & Hannigan, J. H. (2009). Animal models of fetal alcohol spectrum disorders: impact of the social environment. *Dev Disabil Res Rev*, 15(3), 200-208.
- Kelly, T. J., Lerin, C., Haas, W., Gygi, S. P., & Puigserver, P. (2009). GCN5-mediated transcriptional control of the metabolic coactivator PGC-1 β through lysine acetylation. *The Journal of biological chemistry*, 284(30), 19945-19952.
- Kemp, R. G., Foe, L. G., Latshaw, S. P., Poorman, R. A., & Heinrikson, R. L. (1981). Studies on the phosphorylation of muscle phosphofructokinase. *The Journal of biological chemistry*, 256(14), 7282-7286.
- Khoo, J. C., Sperry, P. J., Gill, G. N., & Steinberg, D. (1977). Activation of hormone-sensitive lipase and phosphorylase kinase by purified cyclic GMP-dependent protein kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(11), 4843-4847.
- Kim, J. R., Kee, H. J., Kim, J. Y., Joung, H., Nam, K. I., Eom, G. H., Choe, N., Kim, H. S., Kim, J. C., Kook, H., & Seo, S. B. (2009). Enhancer of polycomb1 acts on serum response factor to regulate skeletal muscle differentiation. *The Journal of biological chemistry*, 284(24), 16308-16316.
- Kim, S. J., Yoo, B. C., Uhm, C. S., & Lee, S. W. (2011). Posttranslational arginine methylation of lamin A/C during myoblast fusion. *Biochimica et biophysica acta*, 1814(2), 308-317.
- Kono, S., Kuzuya, H., Okamoto, M., Nishimura, H., Kosaki, A., Kakehi, T., Inoue, G., Maeda, I., & Imura, H. (1990). Changes in insulin receptor kinase with aging in rat skeletal muscle and liver. *The American journal of physiology*, 259(1 Pt 1), E27-35.
- Krishnan, M., Park, J. M., Cao, F., Wang, D., Paulmurugan, R., Tseng, J. R., Gonzalgo, M. L., Gambhir, S. S., & Wu, J. C. (2006). Effects of epigenetic modulation on reporter gene expression: implications for stem cell imaging. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(1), 106-108.
- Krivoruchko, A., & Storey, K. B. (2010). Epigenetics in anoxia tolerance: a role for histone deacetylases. *Molecular and cellular biochemistry*, 342(1-2), 151-161.
- Kuo, W. N., Blake, T., Cheema, I. R., Dominguez, J., Nicholson, J., Puente, K., Shells, P., & Lowery, J. (1986). Regulatory effects of S-100 protein and parvalbumin on protein kinases and phosphoprotein phosphatases from brain and skeletal muscle. *Molecular and cellular biochemistry*, 71(1), 19-24.
- Kurmasheva, R. T., Peterson, C. A., Parham, D. M., Chen, B., McDonald, R. E., & Cooney, C. A. (2005). Upstream CpG island methylation of the PAX3 gene in human rhabdomyosarcomas. *Pediatric blood & cancer*, 44(4), 328-337.
- Kurskii, M. D., Osipenko, A. A., Kalinskii, M. I., & Kondratiuk, T. P. (1978). [Several properties of 3':5'-AMP-dependent skeletal muscle protein kinases in normal rats and following physical exertion to fatigue]. *Biokhimiia*, 43(10), 1776-1782.
- Kyrge, P. K., Vigel, E. L., & Timpmann, S. K. (1986). [Effect of physical exercise on the level of the non-activated form of glucocorticoid receptor in cytosol and phosphorylation of non-histone proteins of the myocardium]. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 32(6), 44-48.
- Lahiri, D. K., & Maloney, B. (2010). The "LEARN" (Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer's disease, and proposes remedial steps. *Experimental gerontology*, 45(4), 291-296.
- Langley, B., Thomas, M., McFarlane, C., Gilmour, S., Sharma, M., & Kambadur, R. (2004). Myostatin inhibits rhabdomyosarcoma cell proliferation through an Rb-independent pathway. *Oncogene*, 23(2), 524-534.
- Law, R. D., & Plaxton, W. C. (1997). Regulatory phosphorylation of banana fruit phosphoenolpyruvate carboxylase by a copurifying phosphoenolpyruvate carboxylase-kinase. *European journal of biochemistry / FEBS*, 247(2), 642-651.
- Leger, A., Le Guiner, C., Nickerson, M. L., McGee Im, K., Ferry, N., Moullier, P., Snyder, R. O., & Penaud-Budloo, M. (2011). Adeno-associated viral vector-mediated transgene expression is independent of DNA methylation in primate liver and skeletal muscle. *PloS one*, 6(6), e20881.
- Levi, R. S., & Sanderson, I. R. (2004). Dietary regulation of gene expression. *Current opinion in gastroenterology*, 20(2), 139-142.
- Lewis, Z. A., Honda, S., Khlafallah, T. K., Jeffress, J. K., Freitag, M., Mohn, F., Schubeler, D., & Selker, E. U. (2009). Relics of repeat-induced point mutation direct heterochromatin formation in *Neurospora crassa*. *Genome research*, 19(3), 427-437.
- Li, L., Chen, H., & McGee, S. L. (2008). [Mechanism of AMPK regulating GLUT4 gene expression in skeletal muscle cells]. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi*, 25(1), 161-167.

- Li, Y., & Chen, Z. (2004). Molecular cloning and characterization of LCRG1 a novel gene localized to the tumor suppressor locus D17S800-D17S930. *Cancer letters*, 209(1), 75-85.
- Lin, W., Srajer, G., Evrard, Y. A., Phan, H. M., Furuta, Y., & Dent, S. Y. (2007). Developmental potential of Gcn5(-/-) embryonic stem cells in vivo and in vitro. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 236(6), 1547-1557.
- Linardic, C. M., Naini, S., Herndon, J. E., 2nd, Kesserwan, C., Qualman, S. J., & Counter, C. M. (2007). The PAX3-FKHR fusion gene of rhabdomyosarcoma cooperates with loss of p16INK4A to promote bypass of cellular senescence. *Cancer research*, 67(14), 6691-6699.
- Lincoln, T. M., & Corbin, J. D. (1977). Adenosine 3':5'-cyclic monophosphate- and guanosine 3':5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinases: possible homologous proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(8), 3239-3243.
- Ling, C., & Groop, L. (2009). Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718-2725.
- Little, G. H., Bai, Y., Williams, T., & Poizat, C. (2007). Nuclear calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIdelta preferentially transmits signals to histone deacetylase 4 in cardiac cells. *The Journal of biological chemistry*, 282(10), 7219-7231.
- Litvin, J., & King, M. L. (1988). Expression and segregation of nucleoplasmin during development in *Xenopus*. *Development*, 102(1), 9-21.
- Liu, X., Wang, J., Li, R., Yang, X., Sun, Q., Albrecht, E., & Zhao, R. (2011). Maternal dietary protein affects transcriptional regulation of myostatin gene distinctively at weaning and finishing stages in skeletal muscle of Meishan pigs. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(7), 899-907.
- Liu, Y., Dentin, R., Chen, D., Hedrick, S., Ravnskjaer, K., Schenk, S., Milne, J., Meyers, D. J., Cole, P., Yates, J., 3rd, Olefsky, J., Guarente, L., & Montminy, M. (2008). A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. *Nature*, 456(7219), 269-273.
- Lopez Castel, A., Nakamori, M., Tome, S., Chitayat, D., Gourdon, G., Thornton, C. A., & Pearson, C. E. (2011). Expanded CTG repeat demarcates a boundary for abnormal CpG methylation in myotonic dystrophy patient tissues. *Human molecular genetics*, 20(1), 1-15.
- Lucarelli, M., Fuso, A., Strom, R., & Scarpa, S. (2001). The dynamics of myogenin site-specific demethylation is strongly correlated with its expression and with muscle differentiation. *The Journal of biological chemistry*, 276(10), 7500-7506.
- Maes, J., Maleszewska, M., Guillemain, C., Pflumio, F., Six, E., Andre-Schmutz, I., Cavazzana-Calvo, M., Charron, D., Francastel, C., & Goodhardt, M. (2008). Lymphoid-affiliated genes are associated with active histone modifications in human hematopoietic stem cells. *Blood*, 112(7), 2722-2729.
- Magenta, A., Cenciarelli, C., De Santa, F., Fuschi, P., Martelli, F., Caruso, M., & Felsani, A. (2003). MyoD stimulates RB promoter activity via the CREB/p300 nuclear transduction pathway. *Molecular and cellular biology*, 23(8), 2893-2906.
- Mal, A., & Harter, M. L. (2003). MyoD is functionally linked to the silencing of a muscle-specific regulatory gene prior to skeletal myogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 1735-1739.
- Mal, A., Sturniolo, M., Schiltz, R. L., Ghosh, M. K., & Harter, M. L. (2001). A role for histone deacetylase HDAC1 in modulating the transcriptional activity of MyoD: inhibition of the myogenic program. *The EMBO journal*, 20(7), 1739-1753.
- Mal, A. K. (2006). Histone methyltransferase Suv39h1 represses MyoD-stimulated myogenic differentiation. *The EMBO journal*, 25(14), 3323-3334.
- Margison, G. (2002). A new damage limitation exercise: ironing (Fe(II)) out minor DNA methylation lesions. *DNA Repair (Amst)*, 1(12), 1057-1061.
- Mathers, J. C., Strathdee, G., & Relton, C. L. (2010). Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. *Advances in genetics*, 71, 3-39.
- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2004). Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle. *Diabetes*, 53(5), 1208-1214.
- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2006). Exercise and skeletal muscle glucose transporter 4 expression: molecular mechanisms. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 33(4), 395-399.
- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2010). Histone modifications and skeletal muscle metabolic gene expression. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 37(3), 392-396.

- McGee, S. L., & Hargreaves, M. (2011). Histone modifications and exercise adaptations. *Journal of applied physiology*, 110(1), 258-263.
- McKinsey, T. A., Zhang, C. L., Lu, J., & Olson, E. N. (2000). Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. *Nature*, 408(6808), 106-111.
- McMahon, J. M., Wells, K. E., Bamfo, J. E., Cartwright, M. A., & Wells, D. J. (1998). Inflammatory responses following direct injection of plasmid DNA into skeletal muscle. *Gene therapy*, 5(9), 1283-1290.
- Meurs, K. M., & Kuan, M. (2011). Differential methylation of CpG sites in two isoforms of myosin binding protein C, an important hypertrophic cardiomyopathy gene. *Environmental and molecular mutagenesis*, 52(2), 161-164.
- Micheli, L., Leonardi, L., Conti, F., Maresca, G., Colazingari, S., Mattei, E., Lira, S. A., Farioli-Vecchioli, S., Caruso, M., & Tirone, F. (2011). PC4/Tis7/IFRD1 stimulates skeletal muscle regeneration and is involved in myoblast differentiation as a regulator of MyoD and NF-kappaB. *The Journal of biological chemistry*, 286(7), 5691-5707.
- Millar, D. S., Paul, C. L., Molloy, P. L., & Clark, S. J. (2000). A distinct sequence (ATAAA)_n separates methylated and unmethylated domains at the 5'-end of the GSTP1 CpG island. *The Journal of biological chemistry*, 275(32), 24893-24899.
- Mitroi, N., & Mota, M. (2008). Nutrigenomics/Nutrigenetics. *Rom J Intern Med*, 46(4), 295-304.
- Miyano, O., Kameshita, I., & Fujisawa, H. (1992). Purification and characterization of a brain-specific multifunctional calmodulin-dependent protein kinase from rat cerebellum. *The Journal of biological chemistry*, 267(2), 1198-1203.
- Morin, P., Jr., & Storey, K. B. (2009). Mammalian hibernation: differential gene expression and novel application of epigenetic controls. *The International journal of developmental biology*, 53(2-3), 433-442.
- Mukwevho, E., Kohn, T. A., Lang, D., Nyatia, E., Smith, J., & Ojuka, E. O. (2008). Caffeine induces hyperacetylation of histones at the MEF2 site on the Glut4 promoter and increases MEF2A binding to the site via a CaMK-dependent mechanism. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294(3), E582-588.
- Murakami, N., Matsumura, S., & Kumon, A. (1984). Purification and identification of myosin heavy chain kinase from bovine brain. *J Biochem*, 95(3), 651-660.
- Nagase, T., Murakami, T., Nozaki, H., Inoue, R., Nishito, Y., Tanabe, O., Usui, H., & Takeda, M. (1997). Tissue and subcellular distributions, and characterization of rat brain protein phosphatase 2A containing a 72-kDa delta/B" subunit. *J Biochem*, 122(1), 178-187.
- Nakabayashi, K., Makino, S., Minagawa, S., Smith, A. C., Bamforth, J. S., Stanier, P., Preece, M., Parker-Katiraei, L., Paton, T., Oshimura, M., Mill, P., Yoshikawa, Y., Hui, C. C., Monk, D., Moore, G. E., & Scherer, S. W. (2004). Genomic imprinting of PPP1R9A encoding neurabin I in skeletal muscle and extra-embryonic tissues. *Journal of medical genetics*, 41(8), 601-608.
- Nakatsuka, R., Nozaki, T., Uemura, Y., Matsuoka, Y., Sasaki, Y., Shinohara, M., Ohura, K., & Sonoda, Y. (2010). 5-Aza-2'-deoxycytidine treatment induces skeletal myogenic differentiation of mouse dental pulp stem cells. *Archives of oral biology*, 55(5), 350-357.
- Nebbioso, A., Manzo, F., Miceli, M., Conte, M., Manente, L., Baldi, A., De Luca, A., Rotili, D., Valente, S., Mai, A., Usiello, A., Gronemeyer, H., & Altucci, L. (2009). Selective class II HDAC inhibitors impair myogenesis by modulating the stability and activity of HDAC-MEF2 complexes. *EMBO reports*, 10(7), 776-782.
- Ng, Y., Tan, I., Lim, L., & Leung, T. (2004). Expression of the human myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase gamma is regulated by promoter DNA methylation and Sp1 binding. *The Journal of biological chemistry*, 279(33), 34156-34164.
- Nolan, J. J., Freidenberg, G., Henry, R., Reichart, D., & Olefsky, J. M. (1994). Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin resistance of noninsulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(2), 471-477.
- Noland, T. A., Jr., Raynor, R. L., & Kuo, J. F. (1989). Identification of sites phosphorylated in bovine cardiac troponin I and troponin T by protein kinase C and comparative substrate activity of synthetic peptides containing the phosphorylation sites. *The Journal of biological chemistry*, 264(34), 20778-20785.
- O'Brien, S. K., Knight, K., & Rana, T. M. (2011). Phosphorylation of histone H1 by P-TEFb is a necessary step in skeletal muscle differentiation. *Journal of cellular physiology*.

- Oikawa, Y., Omori, R., Nishii, T., Ishida, Y., Kawaichi, M., & Matsuda, E. (2011). The methyl-CpG-binding protein CIBZ suppresses myogenic differentiation by directly inhibiting myogenin expression. *Cell research*.
- Palacios, D., & Puri, P. L. (2006). The epigenetic network regulating muscle development and regeneration. *Journal of cellular physiology*, 207(1), 1-11.
- Palfrey, H. C., Rothlein, J. E., & Greengard, P. (1983). Calmodulin-dependent protein kinase and associated substrates in Torpedo electric organ. *The Journal of biological chemistry*, 258(15), 9496-9503.
- Pandey, R. S., & Kanungo, M. S. (1984). Developmental changes in chromatin of skeletal muscle of rats: acetylation of chromosomal proteins and transcription. *Molecular biology reports*, 10(2), 79-81.
- Park, C. W., & Chung, J. H. (2001). Age-dependent changes of p57(Kip2) and p21(Cip1/Waf1) expression in skeletal muscle and lung of mice. *Biochimica et biophysica acta*, 1520(2), 163-168.
- Patrone, L., Henson, S. E., Wall, R., & Malone, C. S. (2004). A conserved sequence upstream of the B29 (Ig beta, CD79b) gene interacts with YY1. *Molecular biology reports*, 31(1), 1-11.
- Peng, Y. B., Yerle, M., & Liu, B. (2009). Mapping and expression analyses during porcine foetal muscle development of 12 genes involved in histone modifications. *Animal genetics*, 40(2), 242-246.
- Petukhov, S. P., Grivennikov, I. A., Bulargina, T. V., & Severin, E. S. (1984). [Kinetic mechanism of phosphotransferase reactions catalyzed by cAMP-dependent protein kinase type I and type II from rabbit skeletal muscle]. *Biokhimiia*, 49(8), 1367-1374.
- Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine reviews*, 24(1), 78-90.
- Puri, P. L., Iezzi, S., Stiegler, P., Chen, T. T., Schiltz, R. L., Muscat, G. E., Giordano, A., Kedes, L., Wang, J. Y., & Sartorelli, V. (2001). Class I histone deacetylases sequentially interact with MyoD and pRb during skeletal myogenesis. *Molecular cell*, 8(4), 885-897.
- Qi, D. F., Turner, R. S., & Kuo, J. F. (1984). S-100 and other acidic proteins promote Ca²⁺-independent phosphorylation of protamine catalyzed by a new protein kinase from brain. *Journal of neurochemistry*, 42(2), 458-465.
- Raabe, E. H., Abdurrahman, L., Behbehani, G., & Arceci, R. J. (2001). An SNF2 factor involved in mammalian development and cellular proliferation. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 221(1), 92-105.
- Ramirez, O., Licea, G., & Santos, G. (1981). Special capabilities of the sexes: differences in the molecular repertoire of mammal brain, heart and skeletal muscle. *Archivos de investigacion medica*, 12(3), 377-393.
- Rathbone, C. R., Booth, F. W., & Lees, S. J. (2009). Sirt1 increases skeletal muscle precursor cell proliferation. *European journal of cell biology*, 88(1), 35-44.
- Raychaudhuri, N., Raychaudhuri, S., Thamocharan, M., & Devaskar, S. U. (2008). Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *The Journal of biological chemistry*, 283(20), 13611-13626.
- Reed, S. A., Ouellette, S. E., Liu, X., Allen, R. E., & Johnson, S. E. (2007). E2F5 and LEK1 translocation to the nucleus is an early event demarcating myoblast quiescence. *Journal of cellular biochemistry*, 101(6), 1394-1408.
- Rees, W. D., McNeil, C. J., & Maloney, C. A. (2008). The Roles of PPARs in the Fetal Origins of Metabolic Health and Disease. *PPAR research*, 2008, 459030.
- Rönn, T., Poulsen, P., Tuomi, T., Isomaa, B., Groop, L., Vaag, A., & Ling, C. (2009). Genetic variation in ATP5O is associated with skeletal muscle ATP5O mRNA expression and glucose uptake in young twins. *PloS one*, 4(3), e4793.
- Rupp, R. A., Singhal, N., & Veenstra, G. J. (2002). When the embryonic genome flexes its muscles. *European journal of biochemistry / FEBS*, 269(9), 2294-2299.
- Sachan, M., & Raman, R. (2006). Developmental methylation of the regulatory region of HoxB5 gene in mouse correlates with its tissue-specific expression. *Gene*, 380(2), 151-158.
- Saleem, A., & Safdar, A. (2010). Exercise-induced histone acetylation - playing tag with the genome. *J Physiol*, 588(Pt 6), 905-906.
- Scarpa, S., Lucarelli, M., Palitti, F., Carotti, D., & Strom, R. (1996). Simultaneous myogenin expression and overall DNA hypomethylation promote in vitro myoblast differentiation. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*, 7(8), 1051-1058.

- Schiepers, O. J., van Boxtel, M. P., de Groot, R. H., Jolles, J., Kok, F. J., Verhoef, P., & Durga, J. (2011). DNA methylation and cognitive functioning in healthy older adults. *Br J Nutr*, 1-5.
- Schlender, K. K., Wilson, S. E., & Mellgren, R. L. (1986). Purification and characterization of the polycation-stimulated protein phosphatase catalytic subunit from porcine renal cortex. *Biochimica et biophysica acta*, 872(1-2), 1-10.
- Schmitz-Peiffer, C., Browne, C. L., & Biden, T. J. (1996). Characterization of two forms of protein kinase C alpha, with different substrate specificities, from skeletal muscle. *The Biochemical journal*, 320 (Pt 1), 207-214.
- Schmitz-Peiffer, C., Browne, C. L., Walker, J. H., & Biden, T. J. (1998). Activated protein kinase C alpha associates with annexin VI from skeletal muscle. *The Biochemical journal*, 330 (Pt 2), 675-681.
- Schwarzenbach, H. (2011). Impact of Physical Activity and Doping on Epigenetic Gene Regulation. *Drug Test Anal*.
- Sebastian, S., Sreenivas, P., Sambasivan, R., Cheedipudi, S., Kandalla, P., Pavlath, G. K., & Dhawan, J. (2009). MLL5, a trithorax homolog, indirectly regulates H3K4 methylation, represses cyclin A2 expression, and promotes myogenic differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(12), 4719-4724.
- Sebert, S., Sharkey, D., Budge, H., & Symonds, M. E. (2011). The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *The American journal of clinical nutrition*.
- Senf, S. M., Sandesara, P. B., Reed, S. A., & Judge, A. R. (2011). p300 Acetyltransferase activity differentially regulates the localization and activity of the FOXO homologues in skeletal muscle. *American journal of physiology. Cell physiology*, 300(6), C1490-1501.
- Serventi, I. M., & Coffee, C. J. (1986). Characterization of myosin light-chain kinase from bovine adrenal medulla. *Archives of biochemistry and biophysics*, 245(2), 379-388.
- Shani, M., Admon, S., & Yaffe, D. (1984). The methylation state of 2 muscle-specific genes: restriction enzyme analysis did not detect a correlation with expression. *Nucleic acids research*, 12(18), 7225-7234.
- Shimomura, Y., Nanaumi, N., Suzuki, M., Popov, K. M., & Harris, R. A. (1990). Purification and partial characterization of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase from rat liver and rat heart. *Archives of biochemistry and biophysics*, 283(2), 293-299.
- Shinar, D., Yoffe, O., Shani, M., & Yaffe, D. (1989). Regulated expression of muscle-specific genes introduced into mouse embryonal stem cells: inverse correlation with DNA methylation. *Differentiation; research in biological diversity*, 41(2), 116-126.
- Singh, T. J., & Huang, K. P. (1985). Stimulation of the cyclic AMP-dependent protein kinase-catalyzed phosphorylation of phosphorylase kinase by micromolar concentrations of spermine. *Biochemical and biophysical research communications*, 130(3), 1308-1313.
- Singh, T. J., & Wang, J. H. (1977). Effect of Mg²⁺ concentration on the cAMP-dependent protein kinase-catalyzed activation of rabbit skeletal muscle phosphorylase kinase. *The Journal of biological chemistry*, 252(2), 625-632.
- Slattery, M. L., Schaffer, D., Edwards, S. L., Ma, K. N., & Potter, J. D. (1997). Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer? *Nutrition and cancer*, 28(1), 52-62.
- Smit, M. A., Tordoir, X., Gyapay, G., Cockett, N. E., Georges, M., & Charlier, C. (2005). BEGAIN: a novel imprinted gene that generates paternally expressed transcripts in a tissue- and promoter-specific manner in sheep. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*, 16(10), 801-814.
- Smith, K. M., Kothe, G. O., Matsen, C. B., Khlafallah, T. K., Adhvaryu, K. K., Hemphill, M., Freitag, M., Motamedi, M. R., & Selker, E. U. (2008). The fungus *Neurospora crassa* displays telomeric silencing mediated by multiple sirtuins and by methylation of histone H3 lysine 9. *Epigenetics Chromatin*, 1(1), 5.
- Solanes, G., Pedraza, N., Iglesias, R., Giral, M., & Villarroya, F. (2003). Functional relationship between MyoD and peroxisome proliferator-activated receptor-dependent regulatory pathways in the control of the human uncoupling protein-3 gene transcription. *Molecular endocrinology*, 17(10), 1944-1958.
- Sorensen, A. L., Jacobsen, B. M., Reiner, A. H., Andersen, I. S., & Collas, P. (2010). Promoter DNA methylation patterns of differentiated cells are largely programmed at the progenitor stage. *Molecular biology of the cell*, 21(12), 2066-2077.
- Sorensen, A. L., Timoskainen, S., West, F. D., Vekterud, K., Boquest, A. C., Ahrlund-Richter, L., Stice, S. L., & Collas, P. (2010). Lineage-specific promoter DNA methylation patterns segregate adult progenitor cell types. *Stem cells and development*, 19(8), 1257-1266.

- Sousa-Victor, P., Munoz-Canoves, P., & Perdiguero, E. (2011). Regulation of skeletal muscle stem cells through epigenetic mechanisms. *Toxicol Mech Methods*, 21(4), 334-342.
- Spallotta, F., Rosati, J., Straino, S., Nanni, S., Grasselli, A., Ambrosino, V., Rotili, D., Valente, S., Farsetti, A., Mai, A., Capogrossi, M. C., Gaetano, C., & Illi, B. (2010). Nitric oxide determines mesodermic differentiation of mouse embryonic stem cells by activating class IIa histone deacetylases: potential therapeutic implications in a mouse model of hindlimb ischemia. *Stem cells*, 28(3), 431-442.
- Steinbac, O. C., Wolffe, A. P., & Rupp, R. A. (2000). Histone deacetylase activity is required for the induction of the MyoD muscle cell lineage in *Xenopus*. *Biological chemistry*, 381(9-10), 1013-1016.
- Stepanow, S., Reichwald, K., Huse, K., Gausmann, U., Nebel, A., Rosenstiel, P., Wabitsch, M., Fischer-Posovszky, P., & Platzer, M. (2011). Allele-specific, age-dependent and BMI-associated DNA methylation of human MCHR1. *PloS one*, 6(5), e17711.
- Stojic, L., Jasencakova, Z., Prezioso, C., Stutzer, A., Bodega, B., Pasini, D., Klingberg, R., Mozzetta, C., Margueron, R., Puri, P. L., Schwarzer, D., Helin, K., Fischle, W., & Orlando, V. (2011). Chromatin regulated interchange between PRC2-Ezh2 and PRC2-Ezh1 complexes controls Myogenin activation in skeletal muscle cells. *Epigenetics Chromatin*, 4(1), 16.
- Stouder, C., Deutsch, S., & Paoloni-Giacobino, A. (2009). Superovulation in mice alters the methylation pattern of imprinted genes in the sperm of the offspring. *Reproductive toxicology*, 28(4), 536-541.
- Stouder, C., & Paoloni-Giacobino, A. (2010). Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. *Reproduction*, 139(2), 373-379.
- Stouder, C., & Paoloni-Giacobino, A. (2011). Specific transgenerational imprinting effects of the endocrine disruptor methoxychlor on male gametes. *Reproduction*, 141(2), 207-216.
- Sumi, H., Naito, E., Dewa, K., Fukuda, M., Xu, H. D., & Yamanouchi, H. (2005). Applicability of the parentally imprinted allele (PIA) typing of a VNTR upstream the H19 gene to forensic samples of different tissues. *Legal medicine*, 7(3), 179-182.
- Suwa, M., Nakano, H., Radak, Z., & Kumagai, S. (2011). Short-term adenosine monophosphate-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside treatment increases the sirtuin 1 protein expression in skeletal muscle. *Metabolism: clinical and experimental*, 60(3), 394-403.
- Suzuki, K., Terao, T., & Osawa, T. (1981). Purification and characterization of a catalytic subunit of an adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase from human erythrocyte membranes. *J Biochem*, 89(1), 1-11.
- Suzuki, M., Shigematsu, H., Shames, D. S., Sunaga, N., Takahashi, T., Shivapurkar, N., Iizasa, T., Minna, J. D., Fujisawa, T., & Gazdar, A. F. (2007). Methylation and gene silencing of the Ras-related GTPase gene in lung and breast cancers. *Annals of surgical oncology*, 14(4), 1397-1404.
- Swisher, J. F., Rand, E., Cedar, H., & Marie Pyle, A. (1998). Analysis of putative RNase sensitivity and protease insensitivity of demethylation activity in extracts from rat myoblasts. *Nucleic acids research*, 26(24), 5573-5580.
- Szmigielski, A., Guidotti, A., & Costa, E. (1977). Endogenous protein kinase inhibitors. Purification, characterization, and distribution in different tissues. *The Journal of biological chemistry*, 252(11), 3848-3853.
- Szopa, J., Jacob, G., & Arfmann, H. A. (1980). Influence of histone phosphorylation upon histone-histone interactions studied in vitro. *Biochemistry*, 19(5), 987-990.
- Takeda, H., Caiment, F., Smit, M., Hiard, S., Tordoir, X., Cockett, N., Georges, M., & Charlier, C. (2006). The callipyge mutation enhances bidirectional long-range DLK1-GTL2 intergenic transcription in cis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(21), 8119-8124.
- Tamae, K., Kawai, K., Yamasaki, S., Kawanami, K., Ikeda, M., Takahashi, K., Miyamoto, T., Kato, N., & Kasai, H. (2009). Effect of age, smoking and other lifestyle factors on urinary 7-methylguanine and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Cancer Sci*, 100(4), 715-721.
- Tanti, J. F., Gremeaux, T., Rochet, N., Van Obberghen, E., & Le Marchand-Brustel, Y. (1987). Effect of cyclic AMP-dependent protein kinase on insulin receptor tyrosine kinase activity. *The Biochemical journal*, 245(1), 19-26.

- Tao, Y., Neppl, R. L., Huang, Z. P., Chen, J., Tang, R. H., Cao, R., Zhang, Y., Jin, S. W., & Wang, D. Z. (2011). The histone methyltransferase Set7/9 promotes myoblast differentiation and myofibril assembly. *The Journal of cell biology*, 194(4), 551-565.
- Tappy, L. (2006). Adiposity in children born small for gestational age. *International journal of obesity*, 30 Suppl 4, S36-40.
- Terranova, R., Sauer, S., Merckenschlager, M., & Fisher, A. G. (2005). The reorganisation of constitutive heterochromatin in differentiating muscle requires HDAC activity. *Experimental cell research*, 310(2), 344-356.
- Terry, M. B., Delgado-Cruzata, L., Vin-Raviv, N., Wu, H. C., & Santella, R. M. (2011). DNA methylation in white blood cells: association with risk factors in epidemiologic studies. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(7), 828-837.
- Thorrez, L., Laudadio, I., Van Deun, K., Quintens, R., Hendrickx, N., Granvik, M., Lemaire, K., Schraenen, A., Van Lommel, L., Lehnert, S., Aguayo-Mazzucato, C., Cheng-Xue, R., Gilon, P., Van Mechelen, I., Bonner-Weir, S., Lemaigre, F., & Schuit, F. (2011). Tissue-specific disallowance of housekeeping genes: the other face of cell differentiation. *Genome research*, 21(1), 95-105.
- Tintignac, L. A., Sirri, V., Leibovitch, M. P., Lecluse, Y., Castedo, M., Metivier, D., Kroemer, G., & Leibovitch, S. A. (2004). Mutant MyoD lacking Cdc2 phosphorylation sites delays M-phase entry. *Molecular and cellular biology*, 24(4), 1809-1821.
- Tsien, F., Sun, B., Hopkins, N. E., Vedanarayanan, V., Figlewicz, D., Winokur, S., & Ehrlich, M. (2001). Methylation of the FSHD syndrome-linked subtelomeric repeat in normal and FSHD cell cultures and tissues. *Molecular genetics and metabolism*, 74(3), 322-331.
- Tuazon, P. T., Stull, J. T., & Traugh, J. A. (1982). Phosphorylation of myosin light chain by a protease-activated kinase from rabbit skeletal muscle. *European journal of biochemistry / FEBS*, 129(1), 205-209.
- Tung, H. Y., Alemany, S., & Cohen, P. (1985). The protein phosphatases involved in cellular regulation. 2. Purification, subunit structure and properties of protein phosphatases-2A0, 2A1, and 2A2 from rabbit skeletal muscle. *European journal of biochemistry / FEBS*, 148(2), 253-263.
- van der Kooij, E. L., de Greef, J. C., Wohlgemuth, M., Frants, R. R., van Asseldonk, R. J., Blom, H. J., van Engelen, B. G., van der Maarel, S. M., & Padberg, G. W. (2006). No effect of folic acid and methionine supplementation on D4Z4 methylation in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*, 16(11), 766-769.
- van der Velden, J. L., Langen, R. C., Kelders, M. C., Willems, J., Wouters, E. F., Janssen-Heininger, Y. M., & Schols, A. M. (2007). Myogenic differentiation during regrowth of atrophied skeletal muscle is associated with inactivation of GSK-3 β . *American journal of physiology. Cell physiology*, 292(5), C1636-1644.
- Van Laere, A. S., Nguyen, M., Braunschweig, M., Nezer, C., Collette, C., Moreau, L., Archibald, A. L., Haley, C. S., Buys, N., Tally, M., Andersson, G., Georges, M., & Andersson, L. (2003). A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, 425(6960), 832-836.
- Veeranna, Shetty, K. T., Link, W. T., Jaffe, H., Wang, J., & Pant, H. C. (1995). Neuronal cyclin-dependent kinase-5 phosphorylation sites in neurofilament protein (NF-H) are dephosphorylated by protein phosphatase 2A. *Journal of neurochemistry*, 64(6), 2681-2690.
- Verrier, L., Escaffit, F., Chailleux, C., Trouche, D., & Vandromme, M. (2011). A new isoform of the histone demethylase JMJD2A/KDM4A is required for skeletal muscle differentiation. *PLoS genetics*, 7(6), e1001390.
- Vorotnikov, A. V., Risnik, V. V., & Gusev, N. B. (1988). [Phosphorylation of troponin in the heart and skeletal muscle by Ca²⁺-phospholipid-dependent protein kinase]. *Biokhimiia*, 53(1), 31-40.
- Waisman, D. M., Singh, T. J., & Wang, J. H. (1978). The modulator-dependent protein kinase. A multifunctional protein kinase activatable by the Ca²⁺-dependent modulator protein of the cyclic nucleotide system. *The Journal of biological chemistry*, 253(10), 3387-3390.
- Weber, M., Milligan, L., Delalbre, A., Antoine, E., Brunel, C., Cathala, G., & Forne, T. (2001). Extensive tissue-specific variation of allelic methylation in the Igf2 gene during mouse fetal development: relation to expression and imprinting. *Mechanisms of development*, 101(1-2), 133-141.

- Wheatley, K. E., Nogueira, L. M., Perkins, S. N., & Hursting, S. D. (2011). Differential effects of calorie restriction and exercise on the adipose transcriptome in diet-induced obese mice. *J Obes*, 2011, 265417.
- Wilson, E. M., & Rotwein, P. (2006). Control of MyoD function during initiation of muscle differentiation by an autocrine signaling pathway activated by insulin-like growth factor-II. *The Journal of biological chemistry*, 281(40), 29962-29971.
- Wolff, D. J., Ross, J. M., Thompson, P. N., Brostrom, M. A., & Brostrom, C. O. (1981). Interaction of calmodulin with histones. Alteration of histone dephosphorylation. *The Journal of biological chemistry*, 256(4), 1846-1860.
- Wong, C. P., Nguyen, L. P., Noh, S. K., Bray, T. M., Bruno, R. S., & Ho, E. (2011). Induction of regulatory T cells by green tea polyphenol EGCG. *Immunol Lett*, 139(1-2), 7-13.
- Woodgett, J. R., Cohen, P., Yamauchi, T., & Fujisawa, H. (1984). Comparison of calmodulin-dependent glycogen synthase kinase from skeletal muscle and calmodulin-dependent protein kinase-II from brain. *FEBS letters*, 170(1), 49-54.
- Woodgett, J. R., Davison, M. T., & Cohen, P. (1983). The calmodulin-dependent glycogen synthase kinase from rabbit skeletal muscle. Purification, subunit structure and substrate specificity. *European journal of biochemistry / FEBS*, 136(3), 481-487.
- Wootton, M., Steeghs, K., Watt, D., Munro, J., Gordon, K., Ireland, H., Morrison, V., Behan, W., & Parkinson, E. K. (2003). Telomerase alone extends the replicative life span of human skeletal muscle cells without compromising genomic stability. *Human gene therapy*, 14(15), 1473-1487.
- Xu, X. F., Cheng, F., & Du, L. Z. (2011). Epigenetic regulation of pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res*, 34(9), 981-986.
- Xu, Z. C., & Kirchberger, M. A. (1989). Modulation by polyelectrolytes of canine cardiac microsomal calcium uptake and the possible relationship to phospholamban. *The Journal of biological chemistry*, 264(28), 16644-16651.
- Yamamura, H., Masuda, H., Ikeda, W., Tokuyama, T., Takagi, M., Shibata, N., Tatsuta, M., & Takahashi, K. (1997). Structure and expression of the human SM22alpha gene, assignment of the gene to chromosome 11, and repression of the promoter activity by cytosine DNA methylation. *J Biochem*, 122(1), 157-167.
- Yeaman, S. J., Cohen, P., Watson, D. C., & Dixon, G. H. (1977). The substrate specificity of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase of rabbit skeletal muscle. *The Biochemical journal*, 162(2), 411-421.
- Yoo, Y. E., & Ko, C. P. (2011). Treatment with trichostatin A initiated after disease onset delays disease progression and increases survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology*, 231(1), 147-159.
- Yoshikawa, H., Fujiyama, A., Nakai, K., Inazawa, J., & Matsubara, K. (1998). Detection and isolation of a novel human gene located on Xp11.2-p11.4 that escapes X-inactivation using a two-dimensional DNA mapping method. *Genomics*, 49(2), 237-246.
- Yu, J. S., Lee, S. C., & Yang, S. D. (1995). Effect of Mg²⁺ concentrations on phosphorylation/activation of phosphorylase b kinase by cAMP/Ca(2+)-independent, autophosphorylation-dependent protein kinase. *Journal of protein chemistry*, 14(8), 747-752.
- Zhang, C. L., McKinsey, T. A., & Olson, E. N. (2001). The transcriptional corepressor MITR is a signal-responsive inhibitor of myogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(13), 7354-7359.
- Zhang, C. L., McKinsey, T. A., & Olson, E. N. (2002). Association of class II histone deacetylases with heterochromatin protein 1: potential role for histone methylation in control of muscle differentiation. *Molecular and cellular biology*, 22(20), 7302-7312.
- Zhao, J. X., Yue, W. F., Zhu, M. J., & Du, M. (2011). AMP-activated protein kinase regulates beta-catenin transcription via histone deacetylase 5. *The Journal of biological chemistry*, 286(18), 16426-16434.
- Zheng, S., Rollet, M., & Pan, Y. X. (2011). Maternal protein restriction during pregnancy induces CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBPbeta) expression through the regulation of histone modification at its promoter region in female offspring rat skeletal muscle. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society*, 6(2), 161-170.
- Zhou, H., Brockington, M., Jungbluth, H., Monk, D., Stanier, P., Sewry, C. A., Moore, G. E., & Muntoni, F. (2006). Epigenetic allele silencing unveils recessive RYR1 mutations in core myopathies. *Am J Hum Genet*, 79(5), 859-868.

- Zhou, Y., Cheunsuchon, P., Nakayama, Y., Lawlor, M. W., Zhong, Y., Rice, K. A., Zhang, L., Zhang, X., Gordon, F. E., Lidov, H. G., Bronson, R. T., & Klibanski, A. (2010). Activation of paternally expressed genes and perinatal death caused by deletion of the Gtl2 gene. *Development*, 137(16), 2643-2652.
- Zingg, J. M., Pedraza-Alva, G., & Jost, J. P. (1994). MyoD1 promoter autoregulation is mediated by two proximal E-boxes. *Nucleic acids research*, 22(12), 2234-2241.
- Zwetsloot, K. A., Laye, M. J., & Booth, F. W. (2009). Novel epigenetic regulation of skeletal muscle myosin heavy chain genes. Focus on "Differential epigenetic modifications of histones at the myosin heavy chain genes in fast and slow skeletal muscle fibers and in response to muscle unloading". *American journal of physiology. Cell physiology*, 297(1), C1-3.

Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe und nur die ausgewiesenen Hilfsmittel verwendet habe. Diese Arbeit wurde weder an einer anderen Stelle eingereicht noch von anderen Personen vorgelegt.“

Ort, Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname	Katschinka Gerda
Wohnort	1040 Wien
Geburtsdatum	24.08.1987
Geburtsort	Wien
Staatsangehörigkeit	Österreich
E-Mail	gerda.katschinka@gmx.at
Handy	+43680 30 18 923

Ausbildung

Juni 2005	Matura BG BRG Wien V (Neusprachlicher Zweig)
Jänner 2009	Bakkalaureat der Sportwissenschaft mit Schwerpunkt Sportmanagement an der Universität Wien, Österreich
Juni 2010	Master der Sportwissenschaft an der Université d'Orléans, Frankreich
seit März 2009	Magisterstudium der Sportwissenschaft an der Universität Wien, Österreich

Berufserfahrung

seit Oktober 2006	Kampfrichtertätigkeit, Wiener Leichtathletikverband
2007 – 2011	Skilehrerin
März – Juni 2008	Accreditation Volunteer UEFA EURO 2008
Juni – Juli 2008	Projektmitarbeit FICEP Spiel, Sportunion
April – Juli 2009	Projektleitung Integrationssportcamp, Sportunion
April – Juni 2010	Forschungspraktikum im Osteoporose - Präventionszentrum Orléans, Frankreich
August 2010	Sporttrainerin Integrationssportcamp, Sportunion
September 2010 – Juni 2011	Übungsleiterin Kleinkindturnen, Sportunion
seit September 2010	Sporttrainerin in Kindergärten und Volksschulen, Projekt Kinder gesund bewegen

wissenschaftliche Arbeiten

Masterarbeit an der Université d'Orléans
„La fracture de fatigue chez le jeune athlète“